Ф. КЕРИ, Р. САНДБЕРГ

УГЛУБЛЕННЫЙ КУРС ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

КНИГА 2.

РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО

канд. хим. наук Г. В. ГРИШИНОЙ,
канд. хим. наук, доц. В. М. ДЕМЬЯНОВИЧ,
канд. хим. наук В. В. ДУНИНОЙ

Под редакцией проф. В. М. ПОТАПОВА

МОСКВА «ХИМИЯ» 1981

Advanced Organic Chemistry

Part B: Reactions and Synthesis

Francis A. Carey
and Richard J. Sundberg
University of Virginia, Charlottesville, Virginia

PLENUM PRESS · NEW YORK AND LONDON

УДК 547

Кери Ф., Сандберг Р.

Углубленный курс органической химии: Пер. с англ. В двух книгах/Под ред. В. М. Потапова. Книга вторая. Реакции и синтезы.— М.: Химия, 1981.— 456 с., ил.

Книга вторая посвящена важнейшим органическим реакциям, применяемым в синтезе. Приведены многочисленные схемы конкретных реакций с указанием выходов продуктов и ссылками на оригинальную литературу. В конце каждой главы даны задачи, помогающие контролировать степень усвоения материала.

Предназначена для химиков-органиков, а также преподавателей, аспирантов и студентов университетов и химических вузов.

456 с., 19 табл., 5 рис., 2043 литературных ссылок

К $\frac{20504\text{-}026}{050(01)\text{-}81}$ 26-81. 1803000000

© 1977 Plenum Press, New York
© Перевод на русский язык. Издательство «Химия», 1981 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПО АТОМУ УГЛЕРОДА ЧЕРЕЗ ЕНОЛЯТЫ И ЕНАМИНЫ 9

1.1. Образование углеродных нуклеофилов в результате отрыва протона 9
1.2. Кинетический и термодинамический контроль при образовании енолятов 11
1.3. Другие методы образования енолятов 14
1.4. Алкилирование енолятов 15
1.5. Образование и алкилирование дианионов 18
1.6. Влияние растворителя на алкилирование енолятов 19
1.7. Алкилирование по атому кислорода или углерода 21
1.8. Алкилирование альдегидов, сложных эфиров, нитрилов и нитросоединений 24
1.9. Алкилирование енаминов — азотистых аналогов енолов и енолятов 25
1.10. С-алкилирование путем сопряженного присоединения 28

Литература 32

Задачи 33

ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ УГЛЕРОДНЫХ ЧАСТИЦ С КАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ 38

2.1. Альдольная конденсация 38
2.2. Родственные реакции конденсации 45
2.3. Реакция Манниха 47
2.4. Ацилирование по нуклеофильному углеродному атому 49
2.5. Реакция Виттига 54
2.6. Илиды серы как нуклеофилы 59
2.7. Нуклеофильное присоединение с циклизацией 62

Литература 63

Задачи 66

ГЛАВА 3. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫМ СВЯЗЯМ 72

3.1. Присоединение водорода 72
3.2. Присоединение галогеноводородов 79
3.3. Гидратация и другие реакции присоединения, катализируемые кислотами 82
3.4. Оксимеркурирование 83
3.5. Присоединение галогенов 86
3.6. Присоединение других электрофильных реагентов 90
3.7. Электрофильное замещение по атому углерода в α-положении к карбонильной группе 92
3.8. Гидроборирование 94
3.9. Присоединение к алленам и алкинам 104

Литература 111

Задачи 114

ГЛАВА 4. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ И ДРУГИХ ФУНКЦИЙ 119

4.1. Реагенты-переносчики гидрид-ионов 119
4.2. Доноры атомарного водорода 132
4.3. *Восстановление растворяющимися металлами* 133

Литература 139

Задачи 141

ГЛАВА 5. МЕТАЛЛОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ 149

5.1. Органические производные металлов I и II групп Периодической системы 149

5.1.1. Синтез и свойства 149
5.1.2. Реакции 154

5.2. Органические производные металлов группы IIБ Периодической системы 163
5.3. Органические производные переходных металлов 165
5.4. *Катализ перегруппировок ионами и комплексами металлов* . . 171
5.5. Металлорганические соединения с π-связями 173

Литература 177

Задачи 180

ГЛАВА 6. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ И ЭЛИМИНИРОВАНИЕ 185

6.1. Реакции циклоприсоединения 185

6.1.1. Реакция Дильса — Альдера 186
6.1.2. *Реакция диполярного циклоприсоединения* 191
6.1.3. [2+2]-Циклоприсоединение и другие реакции, приводящие к циклобутанам 195

6.2. *Фотохимическое циклоприсоединение* 197
6.3. Сигматропные перегруппировки 201
6.4. Мономолекулярные термические реакции элиминирования . . . 207

6.4.1. *Циклореверсия и родственные реакции элиминирования* 207
6.4.2. β-Элиминирование через циклическое переходное состояние 214

Литература 218

Задачи 221

ГЛАВА 7. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ . . . 228

7.1. Электрофильное замещение в ароматическом ядре 228

7.1.1. Нитрование 228
7.1.2. Галогенирование 230
7.1.3. Алкилирование и ацилирование по Фриделю — Крафтсу 232
7.1.4. Электрофильное металлирование 240

7.2. Нуклеофильное замещение в ароматическом ядре 241

7.2.1. Нуклеофильное замещение через ион диазония 241
7.2.2. Нуклеофильное замещение путем присоединения — отщепления . . 245
7.2.3. Нуклеофильное замещение путем отщепления — присоединения . . 247
7.2.4. Нуклеофильное *ароматическое замещение, катализуемое медью* . . 251

7.3. Замещение с участием свободных арильных радикалов 251
7.4. Реакционная способность полициклических ароматических соединений 254

Литература 256

Задачи 259

ГЛАВА 8. РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ КАРБЕНОВ, НИТРЕНОВ И ДРУГИХ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ . . . 264

8.1. Карбены 264

8.1.1. Структура 264
8.1.2. Образование карбенов 267
8.1.3. Реакции карбенов 272

8.2. Нитрены 279
8.3. Перегруппировки электронодефицитных интермедиатов 281

8.3.1. Миграция к углероду 281
8.3.2. Миграция к азоту 285

8.4. Реакции фрагментации 290
8.5. Некоторые синтетически важные реакции карбениевых ионов 291

Литература 297

Задачи 301

ГЛАВА 9. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ 308

9.1. Окисление спиртов в альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты . 308

9.1.1. Окислители на основе переходных металлов 308
9.1.2. Кислород, озон и пероксиды 312
9.1.3. Другие окислители 312

9.2. Присоединение кислорода по двойной углерод-углеродной связи 314

9.2.1. Окислители на основе переходных металлов 314
9.2.2. Получение эпоксидов действием пероксидных реагентов на олефины 316

9.3. Расщепление двойных углерод-углеродных связей 324

9.3.1. Окислители на основе переходных металлов 324
9.3.2. Озонолиз 325

9.4. Селективное окислительное расщепление по другим функциональным группам 328

9.4.1. Расщепление гликолей 328
9.4.2. Окислительное декарбоксилирование 330

9.5. Окисление кетонов и альдегидов 331

9.5.1. Окислители на основе переходных металлов 331
9.5.2. Окисление кетонов и альдегидов пероксидами и кислородом 333
9.5.3. Окисление другими реагентами 335

9.6. Окисление олефинов по аллильному положению 336

9.6.1. Окислители на основе переходных металлов 336
9.6.2. Кислород, озон и пероксиды 337
9.6.3. Другие окислители 339

9.7. Окисление атомов углерода, не несущих функциональных групп 341

Литература 343

Задачи 348

ГЛАВА 10. МНОГОСТАДИЙНЫЕ СИНТЕЗЫ 356

10.1. Защитные группы 356

10.1.1. Защита гидроксильной группы 356
10.1.2. Защита аминогруппы 361
10.1.3. Защита карбонильной группы 363
10.1.4. Защита карбоксильной группы 364

10.2. Синтетические эквиваленты функциональных групп 365
10.3. Асимметрические синтезы 370
10.4. Стратегия синтеза 375

Литература 393

Задачи 394

ГЛАВА 11. *СИНТЕЗЫ МАКРОМОЛЕКУЛ* 402

11.1. Полимеризация 403

11.1.1. Цепная полимеризация 403
11.1.2. Поликонденсация 410

11.2. Синтез пептидов и белков 413
11.3. Синтез нуклеозидов, нуклеотидов и полинуклеотидов 420

Литература 428

Задачи 430

Литература к задачам 433
Предметный указатель 443

ГЛАВА 1

АЛКИЛИРОВАНИЕ ПО АТОМУ УГЛЕРОДА ЧЕРЕЗ ЕНОЛЯТЫ И ЕНАМИНЫ

Алкилирование углеродных нуклеофилов с помощью процессов S_N2-типа является важным методом синтеза органических соединений. В этой главе описано образование и алкилирование таких нуклеофилов. Алкилирование и ацилирование частиц с нуклеофильными углеродными атомами по другим механизмам рассмотрено в гл. 2.

1.1. ОБРАЗОВАНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НУКЛЕОФИЛОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОТРЫВА ПРОТОНА

Самый общий метод образования нуклеофильного атома углерода заключается в отрыве протона. Образующиеся при этом анионы называют *карбанионами*. Удаление протона от атома углерода значительно ускоряется при наличии заместителей, которые могут стабилизовать возникающий отрицательный заряд. Особенно важную роль в качестве таких заместителей играют карбонильные группы; образующиеся в этих случаях карбанионы часто называют *енолятами*. Некоторые типичные примеры отрыва протона приведены на схеме 1.1. Схема 1.2

СХЕМА 1.1. ОБРАЗОВАНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НУКЛЕОФИЛОВ ПУТЕМ ОТРЫВА ПРОТОНА

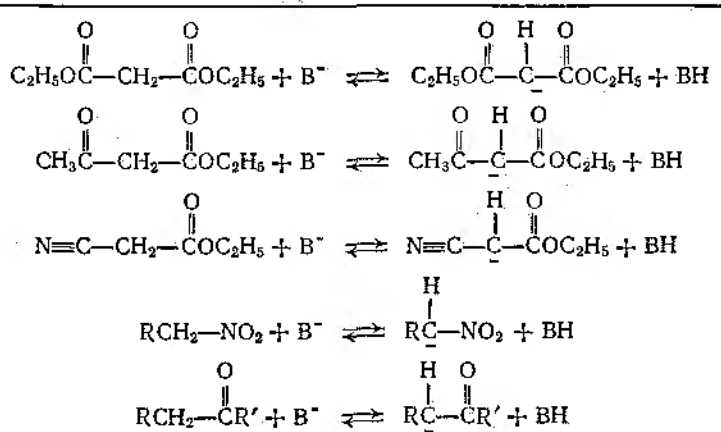


СХЕМА 1.2. РЕЗОНАНС В НЕКОТОРЫХ КАРБАНИОНАХ

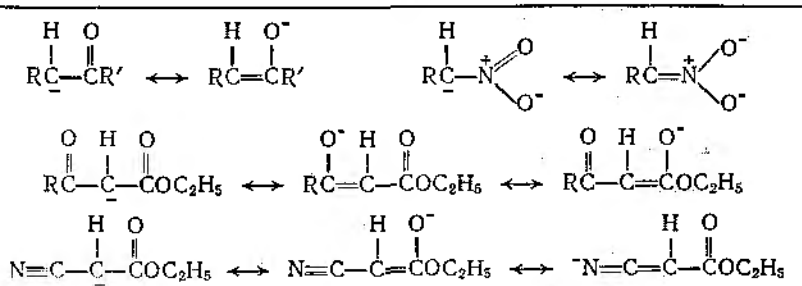


ТАБЛИЦА 1.1. ПРИБЛИЖЁННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ pK РЯДА СН-КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ — КАТАЛИЗАТОРОВ

СН-Кислота	pK [1а]	Основание [1а, б]	pK *
$O_2NCH_2NO_2$	3,6	CH_3COO^-	4,2
$CH_3COCH_2NO_2$	5,1		
$C_2H_5NO_2$	8,6		
$CH_3COCH_2COCH_3$	9		
$PhCOCH_2COCH_3$	9,6	PhO^-	9,9
CH_3NO_2	10,2		
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	10,7	$(C_2H_5)_3N$	10,7
$CH_3COCH(CH_3)COCH_3$	11	$(C_2H_5)_2NH$	11
$NCCH_2CN$	11,2		
$C_2H_5OOCCH_2COOC_2H_5$	12,7		
Циклопентадиен	14,5		
$C_2H_5OOCCH(C_2H_5)COOC_2H_5$	15	HO^-	15,7
		CH_3O^-	16
		$C_2H_5O^-$	18
CH_3COCH_3	20	$(CH_3)_3CO^-$	19
Флуорен	20,5		
CH_3CN	25		
Ph_3CH	33	H_2N^-	35
		$CH_3SOCH_2^-$	35
		$(C_2H_5)_2N^-$	36
		$CH_3(CH_2)_3Li$	> 45

* pK сопряженной кислоты.

иллюстрирует возможную делокализацию отрицательного заряда в образующихся карбанионах.

Положение равновесия в таких кислотно-основных реакциях зависит от относительной кислотности СН-кислоты и частиц ВН (или, наоборот, основности B^- и карбаниона). В табл. 1.1 приведены значения pK для типичных СН-кислот и сопряженных ВН-кислот обычно используемых оснований. Приведенные значения являются приближенными из-за отсутствия метода точной оценки абсолютной кислотности в определенном растворителе для веществ, имеющих сильно различающуюся кислотность. Кроме того, относительная кислотность может значительно изменяться при переходе от одного растворителя к другому.

Исходя из значений pK, приведенных в табл. 1.1, заместители по их способности стабилизовать карбанионы можно расположить в следующий ряд:

$$NO_2 > COR > CN \approx CO_2R > SOR > SOR > Ph > R$$

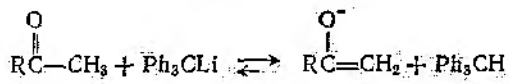
Сравнивая приближенные значения pK сопряженных кислот основных катализаторов и СН-кислот, можно определить положение кислотно-основного равновесия для данной комбинации реагент — основание. Например, в случае простого диалкилкетона можно видеть, что под действием гидроксид-иона или первичных алкоголят-ионов происходит лишь частичное превращение кетона в анион:

$$RCCH_3 + RCH_2O^- \rightleftharpoons RC{=}CH_2 + RCH_2OH$$

В присутствии третичных алкоголятов, которые обладают несколько большей основностью, сравнимой с основностью енолятов, происходит более полный перенос протона:

$$RC{-}CH_3 + R_3CO^- \rightleftharpoons RC{=}CH_2 + R_3COH$$

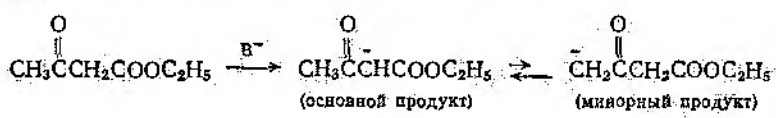
Более сильные основания, например амид- и гидрид-ионы, диметилсульфоксид-анион и трифенилметил-анион, практически полностью превращают кетон в енолят:



Для любой из СН-кислот можно определить положение кислотно-основного равновесия с данным основанием. Положение такого равновесия важно учитывать при рассмотрении других аспектов реакций карбанионов.

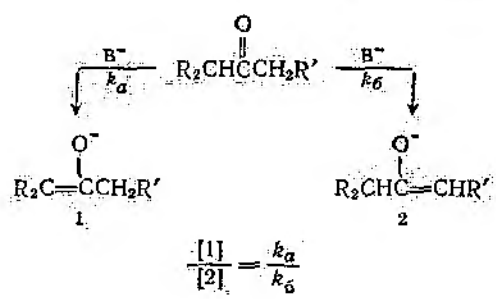
1.2. КИНЕТИЧЕСКИЙ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ ЕНОЛЯТОВ

Атомы водорода метиленовой или метиновой групп, связанных с двумя электроноакцепторными заместителями, удаляются под действием основания гораздо быстрее, чем при наличии лишь одного активирующего заместителя. Образующийся карбанион также более устойчив, чем изомерные анионы, в которых отрицательный заряд может делокализоваться только за счет одного из заместителей. Например, в ацетоуксусном эфире водород из положения 2 удаляется предпочтительнее по сравнению с менее кислыми протонами при С-4:



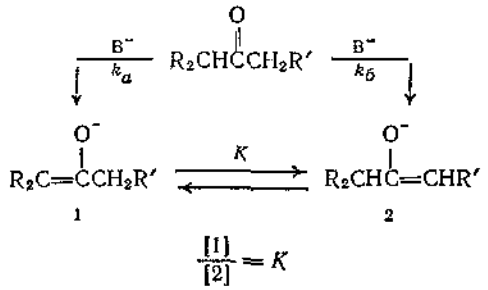
При наличии одной активирующей группы конкурирующие направления образования изомерных енолятов обычно различаются не столь резко. Важным для рассмотрения является случай несимметричных кетонов. Исследования в этой области до некоторой степени позволили понять факторы, определяющие, какой из возможных енолятов образуется.

Состав смеси енолятов может определяться кинетическим или термодинамическим факторами. В первом случае определяющими являются относительные скорости двух конкурирующих реакций отрыва протона:



Соотношение образующихся продуктов контролируется *кинетическим фактором*. Однако, если возможно быстрое взаимное превращение ено-

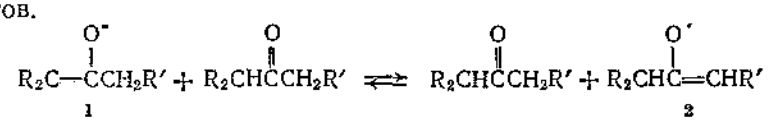
лятов (1) и (2), то установится равновесие, положение которого будет зависеть от термодинамической устойчивости енолятов:



$$\frac{[1]}{[2]} = K$$

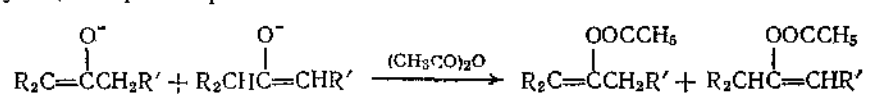
В этом случае состав продуктов контролируется *термодинамически.*

Регулируя условия, при которых из кетона образуется смесь енолятов, можно контролировать реакцию кинетическим или термодинамическим фактором. Кинетический контроль будет наблюдаться в тех случаях, когда взаимное превращение образовавшихся енолятов происходит медленно. Это отмечается при использовании очень сильных оснований, например трифенилметиллития, в апротонном растворителе в отсутствие избытка кетона. Применение ионов лития также благоприятствует кинетическому контролю. Протонные растворители и избыток кетона применять не следует, так как они способствуют протеканию равновесных реакций переноса протона с последующим образованием енолятов.



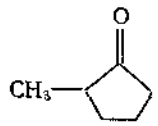
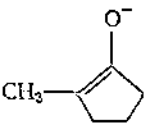
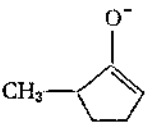
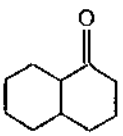
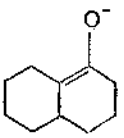
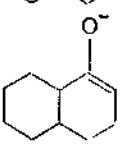
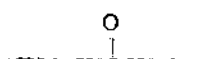
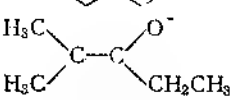
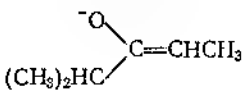
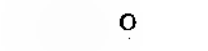
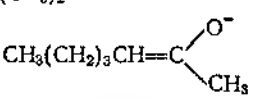
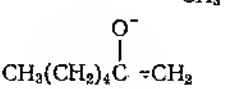
Из-за малого объема катион лития тесно координируется с атомом кислорода енолята, что снижает скорости реакций протонного обмена.

Хаус с сотр. [2] исследовали состав енолятов, образующихся в условиях кинетического контроля при добавлении кетона к раствору трифенилметиллития в апротонной среде диметоксиэтана. В присутствии избытка кетона устанавливается равновесие (термодинамический контроль). Состав смеси енолятов определяли по данным реакции с уксусным ангидридом. При этом быстро образуются ацетаты енолов; последующее определение их соотношения отражает соотношение присутствующих в растворе енолятов.

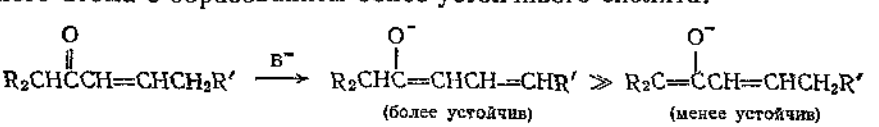


Смесь ацетатов енолов можно анализировать с помощью газовой хроматографии или ПМР. Результаты, полученные для ряда кетонов, представлены в табл 1.2. Из этих и аналогичных данных выведена определенная зависимость: условия кинетического контроля обычно благоприятствуют образованию менее замещенного енолята. Это объясняется, вероятно, тем, что по стерическим соображениям отрыв менее затрудненного протона протекает быстрее, чем отрыв более затрудненного протона, а эта более быстрая реакция приводит к менее замещенному енолату. Аналогичные результаты были получены при использовании вместо трифенилметиллития диизопропиламида лития [2*а*]. Однако в равновесной смеси обычно преобладает более замещенный енолят. С повышением степени замещения возрастает устойчивость двойной углерод-углеродной связи; в результате подобного влияния заместителей увеличивается устойчивость более замещенного енолята.

ТАБЛИЦА 1.2. СОСТАВ СМЕСИ ЕНОЛЯТОВ [2]

Кетон	Образующиеся енолятты	Содержание енолятов в смеси (в %)	
		при кинетическом контроле	при термодинамическом контроле
		28	94
		72	6
		10	66
		90	34
		< 1	—
		> 99	—
		~ 25	~ 87
		~ 75	~ 13

Отрыв протона в α,β-ненасыщенных кетонах происходит от γ-углеродного атома с образованием более устойчивого енолята:



Различная устойчивость этих изомерных енолятов объясняется тем, что первая система является полностью сопряженной, а во второй имеется перекрестное сопряжение Во втором изомере делокализация отрицательного заряда ограничивается атомами кислорода и α-углерода, тогда как в полностью сопряженной системе отрицательный заряд распределен на атоме кислорода и α′- и β′-углеродных атомах.

Термины «кинетический контроль» и «термодинамический контроль» * применимы и к другим реакциям; в общем виде эта концепция

* Английский термин *control* переводится не только как контроль, но и как *управление*. Второе слово было бы более подходящим по смыслу, однако мы будем употреблять вошедший в русскую терминологию термин «контроль». — *Прим. ред.*

была рассмотрена в разд. 4.8 книги 1. При обсуждении других реакций в этой главе мы будем считать, что условия и реагенты благоприятствуют образованию «термодинамического продукта». Это означает, что действующий механизм обеспечивает установление равновесия между *различными возможными продуктами. Если это справедливо, то строение* главного продукта можно предсказать, исходя из относительной устойчивости различных возможных продуктов. Если данная реакция контролируется «кинетически», предсказание или объяснение относительных количеств полученных продуктов вытекает из анализа конкурирующих скоростей их образования.

1.3. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ОБРАЗОВАНИЯ ЕНОЛЯТОВ

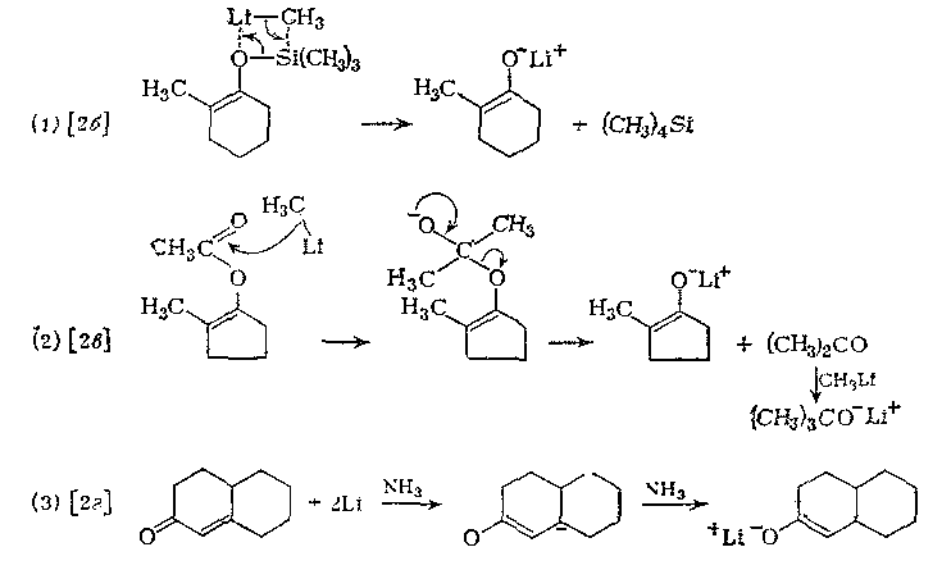
Отработка условий, при которых литиевые еноляты определенного строения не находятся в равновесии с другими возможными изомерами, стала возможной при введении в практику более специфических реакций образования енолятов, чем простой отрыв протона. Три такие реакции и их механизмы представлены на схеме 1.3.

Синтетическое использование растворов, содержащих специфические енолятные частицы (т. е. еноляты определенного строения), описано в следующем разделе.

Расщепление триметилсилиловых эфиров и ацетатов енолов метиллитием (реакции 1 и 2 в схеме 1.3) как путь образования специфических енолятов ограничивает малая доступность исходных веществ. Получение триметилсилиловых эфиров и ацетатов енолов из соответствующих кетонов обычно приводит к смеси двух возможных производных, которую затем необходимо разделять. Иногда можно найти условия, благоприятствующие образованию одного из изомеров; например, при взаимодействии *2-метилциклогексанона с диизопропиламидом лития и триметил*хлорсиланом соотношение менее замещенного и более замещенного эфиров составляет 99 : 1 (кинетически контролируемые условия) [3].

Восстановление α,β-непредельных кетонов литием в жидком аммиаке (реакция 3 схемы 1.3) является более общим методом образования специфических енолятов, так как необходимые исходные соединения легко получаются различными реакциями конденсации (см. гл. 2).

СХЕМА 1.3. ОБРАЗОВАНИЕ ЕНОЛЯТОВ ОПРЕДЕЛЕННОГО СТРОЕНИЯ



1.4. АЛКИЛИРОВАНИЕ ЕНОЛЯТОВ

Алкилирование таких соединений, как β-дикетоны, β-кетоэфиры и эфиры малоновой кислоты, можно проводить в спиртовых средах в присутствии алкоголятов металлов в качестве оснований. При наличии двух электроноакцепторных заместителей отрыв протона от углеродного атома, находящегося между ними, благоприятствует образованию единственного енолята, алкилирование которого затем проходит по S_N2-механизму.

На схеме 1.4 представлены некоторые примеры важных реакций алкилирования достаточно кислых СН-кислот. Эти реакции имеют важное значение в синтезе различных кетонов, карбоновых кислот и родственных соединений, как показано на схеме 1.5. В них действует общий механизм, включающий катализируемое основанием образование карбаниона с последующей нуклеофильной атакой по S_N2-механизму. Алкилирующий агент должен быть подходящим для S_N2-реакции. Наиболее пригодными субстратами являются первичные алкилгалогениды и сульфонаты. В случае вторичных галогенидов и сульфонатов выходы обычно ниже из-за конкурирующих реакций элиминирования. Третичные галогениды и сульфонаты непригодны, так как для них реакции элиминирования протекают быстрее, чем реакции замещения.

При использовании достаточных количеств основания и алкилирующего агента можно провести диалкилирование метиленовой группы. Однако диалкилирование может быть и нежелательным побочным процессом, если необходимо моноалкилированное производное. Применение дигалогеналканов в качестве алкилирующих агентов приводит к образованию циклов; на схеме 1.4 это иллюстрируется синтезом диэтилового эфира циклобутандикарбоновой кислоты (реакция 7). Возможны также внутримолекулярные реакции, как видно на примере синтеза нитрила циклопропанкарбоновой кислоты (реакция 8, схема 1.4).

СХЕМА 1.4. АЛКИЛИРОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО СИЛЬНЫХ СН-КИСЛОТ

(1) [3а] $CH_3COCH_2COOC_2H_5 + CH_3(CH_2)_3Br \xrightarrow{NaOEt} CH_3COCH(CH_2)_3CH_3COOC_2H_5$ (69–72%)

(2) [3б] $CH_2(COOC_2H_5)_2 +$ $\xrightarrow{NaOEt}$ (61%)

(3) [3в] $CH_3COCH_2COCH_3 + CH_3I \xrightarrow{K_2CO_3} CH_3COCH(CH_3)COCH_3$ (75–77%)

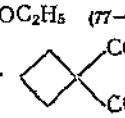
(4) [3г] $CH_3COCH_2COOC_2H_5 + ClCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{NaOEt} CH_3COCH(CH_2COOC_2H_5)COOC_2H_5$

(5) [3д] $Ph_2CHCN + KNH_2 \longrightarrow Ph_2\bar{C}CN$

$Ph_2\bar{C}CN + PhCH_2Cl \longrightarrow Ph_2C(CH_2Ph)CN$ (98–99%)

(6) [3е] $PhCH_2COOC_2H_5 + NaNH_2 \longrightarrow PhCHCOOC_2H_5$

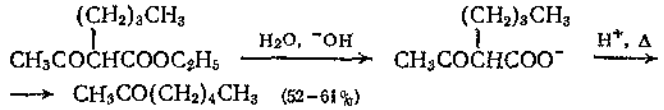
$PhCHCOOC_2H_5 + PhCH_2CH_2Br \longrightarrow PhCH(CH_2CH_2Ph)COOC_2H_5$ (77–81%)

(7) [3ж] $CH_2(COOC_2H_5)_2 + BrCH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{NaOEt}$  (53–55%)

(8) [3з] $ClCH_2CH_2CH_2CN + NaNH_2 \longrightarrow$ (52–53%)

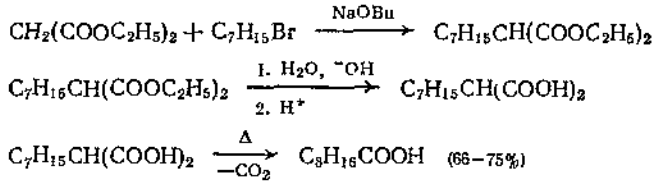
СХЕМА 1.5. СИНТЕЗ КЕТОНОВ И ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ МЕТОДАМИ АЛКИЛИРОВАНИЯ

(1) [3*и*]

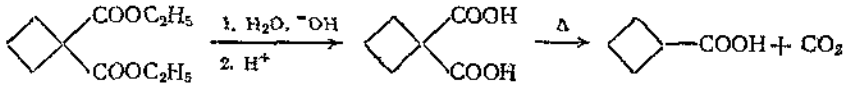


(см. схему 1.4)

(2) [3*к*]

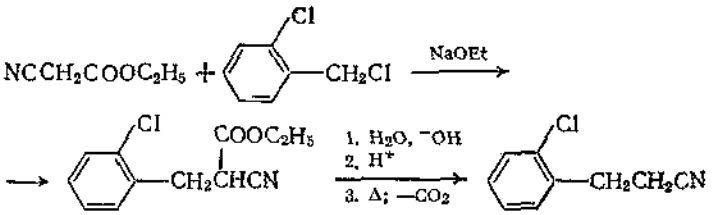


(3) [3*л*]

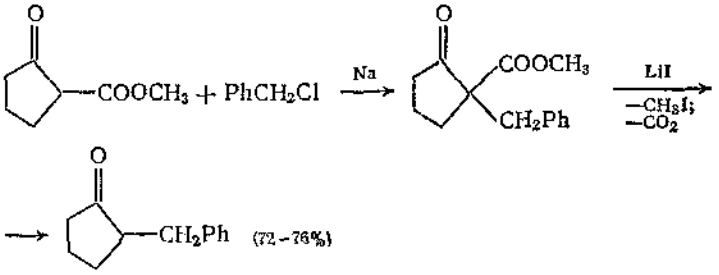


(см. схему 1.4)

(4) [3*м*]



(5) [3*н*]

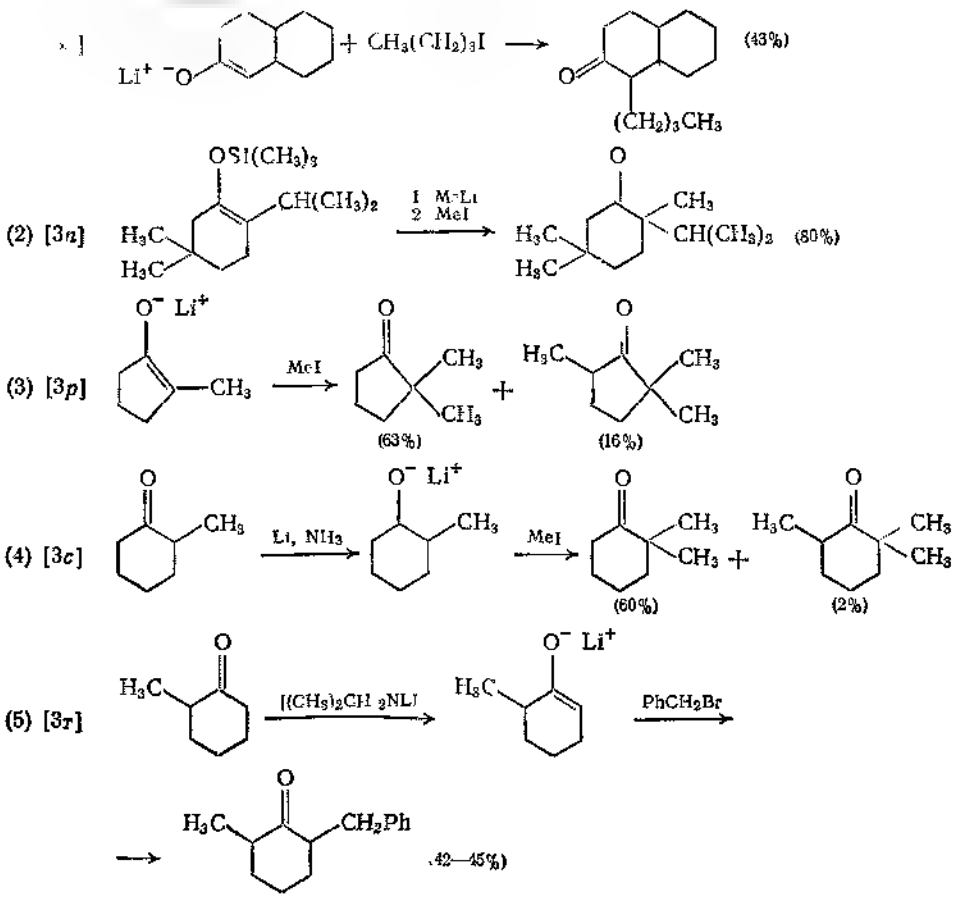


При наличии одного электроноакцепторного заместителя, например в простых кетонах, сложных эфирах и нитрилах, для получения алкилированного производного с высоким выходом необходим тщательный контроль условий реакции. Применение оснований, под действием которых возможно только частичное превращение субстрата в анион, может приводить к реакциям альдольной конденсации в случае кетонов и конденсации Кляйзена в случае сложных эфиров (обсуждение этих реакций см. в гл. 2). Частично избежать этого можно при использовании очень сильных оснований, таких как амид-, гидрид- или трифенилметил-анионы.

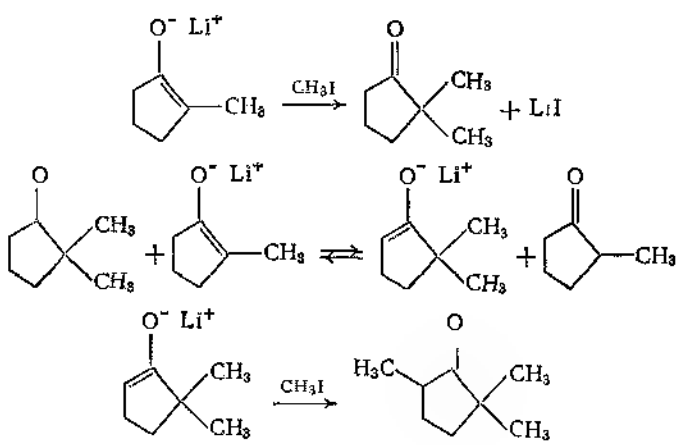
Как уже отмечалось, у несимметричных кетонов реакции отрыва протона обычно приводят к образованию смеси различных возможных енолятов, состав которой контролируется кинетическим или термодинамическим факторами. В качестве наиболее простого случая рассмотрим образование енолятов, генерируемых методами, описанными в разд. 1.3. Здесь преобладает один енолят и последующее алкилирование приводит в основном к продукту его алкилирования. Некоторые примеры алкилирования специфических енолятов приведены на схеме 1.6.

Реакции (3) и (4) на схеме 1.6 иллюстрируют образование побочных продуктов в результате диалкилирования. Диалкилирование происходит в силу того, что образующийся моноалкилированный продукт

СХЕМА 18. АЛКИЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЕНОЛЯТОВ

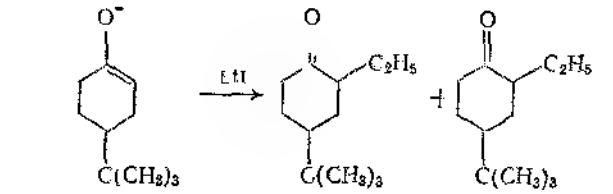


может реагировать с неалкилированным енолятом с образованием енолята алкилированного кетона:

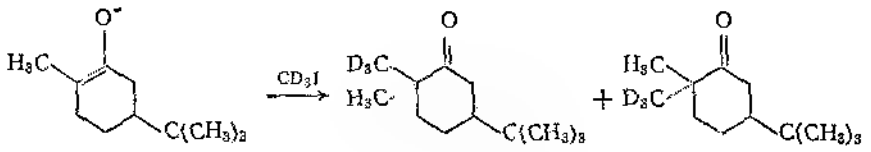


Такие процессы могут очень быстро протекать в протонных растворителях или при использовании слабо координирующегося катиона. Это является причиной того, что при катализируемых основаниями реакциях алкилирования кетонов в протонных растворителях редко получают хорошие выходы продуктов моноалкилирования. Уменьшить эти трудности можно при использовании специфических литиевых енолятов в

апротонных растворителях [4]. Стереохимию алкилирования енолят исследовали путем определения конфигурации продуктов алкилиров ния циклических кетонов. Таким образом была изучена стереохимия а килирования енолятов 3 [5] и 4 [6]:



3



4

В енолята (3) отсутствует предпочтительность одного из двух воз можных подходов алкилирующего агента, енолят (4) дает больше того продукта, в котором новая алкильная группа занимает аксиальное по ложение. В общем случае высокой стереоселективности в отношении атаки двух сторон енолятной системы можно ожидать и тогда, когда одна из них стерически затруднена. В этом случае алкилирование может быть полностью стереоселективным.

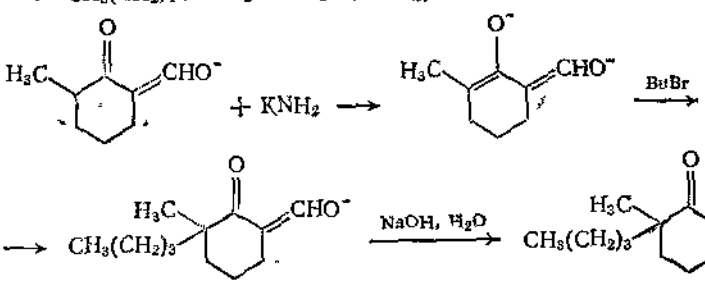
1.5. ОБРАЗОВАНИЕ И АЛКИЛИРОВАНИЕ ДИАНИОНОВ

В присутствии очень сильного основания, например амид-иона или литийорганического реагента, дикарбонильные соединения можно превратить в их дианионы. Последующее алкилирование таких дианионов

СХЕМА 1.7. ОБРАЗОВАНИЕ И АЛКИЛИРОВАНИЕ ДИАНИОНОВ

(1) [7а] $CH_3COCH{=}CHO^- + KNH_2 \longrightarrow CH_2{=}C(O^-){-}CH{=}CH(O^-) \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ PhCH_2Cl} \longrightarrow PhCH_2CH_2COCH_2CHO$

(2) [7б] $CH_3COCH_2COCH_3 + 2NaNH_2 \longrightarrow CH_2{=}C(O^-){-}CH{=}C(O^-){-}CH_3 \xrightarrow[2.\ H^+]{1\ BuBr} \longrightarrow CH_3(CH_2)_4COCH_2COCH_3$ (81–82%)

(3) [7в] 

(4) [7г] $CH_3CCH_2COOCH_3 \xrightarrow[2.\ RLi]{1.\ NaH}$ (O) $CH_2{=}C(O^-){-}CH{=}C(O^-){-}OCH_3 \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ EtBr} \longrightarrow CH_3(CH_2)_2CCH_2COOCH_3$ (84%)

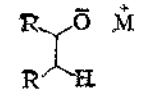
проходит предпочтительнее по месту с более высокой основностью, чем по углеродному атому, находящемуся между двумя карбонильными группами. Как уже обсуждалось выше, предпочтительным направлением атаки в моноанионе является более кислая метиленовая группа, активированная двумя карбонильными заместителями. Возможность регулирования направления моноалкилирования выбором количества и природы основного катализатора значительно расширяет синтетические возможности алкилирования енолятов [7]. Несколько примеров образования и алкилирования дианионов приведено на схеме 1.7.

1.6. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ НА АЛКИЛИРОВАНИЕ ЕНОЛЯТОВ

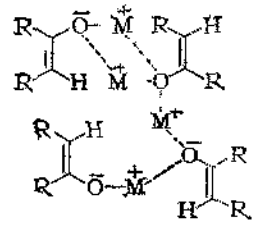
Некоторые апротонные полярные растворители, например диметилформамид, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамид, заметно ускоряют реакции алкилирования енолятов [8]. Ниже представлены относительные скорости алкилирования натриевого енолята диэтилового эфира *н*-бутилмалоновой кислоты бутилбромидом в различных растворителях. Сильное увеличение скоростей в диметилформамиде и диметилсульфоксиде отражает влияние полярных апротонных растворителей:

Растворитель	Относительная скорость алкилирования	Растворитель	Относительная скорость алкилирования
Бензол	1	Диметилформамид . . .	970
Тетрагидрофуран .	14	Диметилсульфоксид . .	1420
Диметоксиэтан . . .	80		

Природа растворителя определяет непосредственное окружение карбаниона. В неполярных растворителях, таких как углеводороды или простые эфиры, карбанионы тесно ассоциированы с ионами металла в ионные пары или агрегаты ионов:

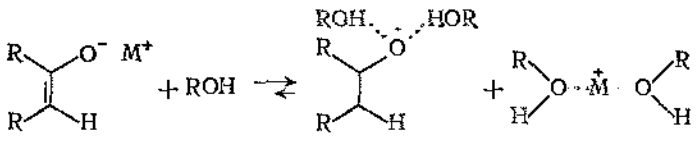


ионная пара



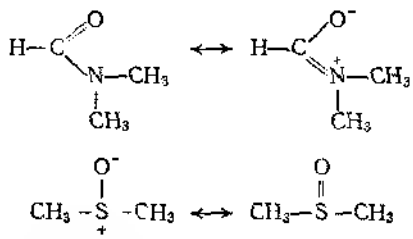
агрегат ионов

Растворимость в таких растворителях ограничена. В неполярных растворителях невозможно разделение и сольватация енолята и иона металла. В гидроксилсодержащих растворителях диссоциация агрегатов и ионных пар ускоряется вследствие сольватации как аниона, так и катиона полярными гидроксильными группами. Между растворителем и енолят-анионом образуются водородные связи:

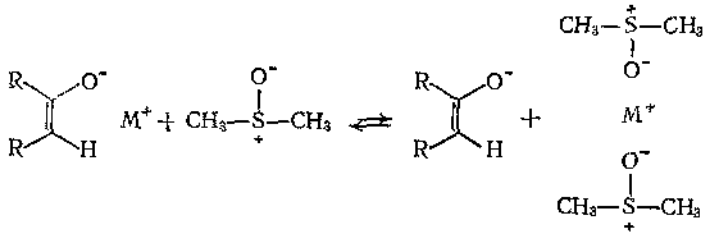


Такие растворители, как диметилформамид, имеют относительно большие дипольные моменты. Атомы кислорода, являясь местом повышенной

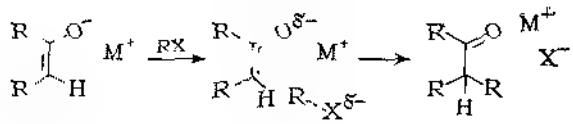
электронной плотности, способны координировать положительно заряженные ионы металла. Положительные участки в молекулах этих растворителей менее эффективны при сольватации анионов, возможно, по крайней мере частично, из-за экранирования положительного заряда в каждой молекуле метильными группами.



В этих полярных растворителях еноляты щелочных металлов существуют в виде ионных пар, однако сила притяжения между ионами снижается за счет значительной сольватации катиона [9].



Понятно что различное окружение в таких разных средах оказывает сильное влияние на реакционную способность енолят-аниона. Для протекания алкилирования сольватация енолят-аниона, по крайней мере частично, должна быть нарушена.



Высокая реакционная способность в полярных апротонных растворителях является главным образом следствием того, что анион в основном не сольватирован, а для разрушения ионных пар или сольватной

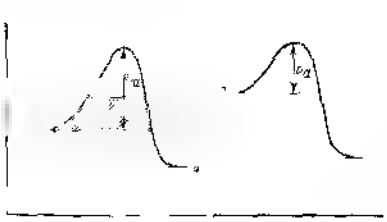


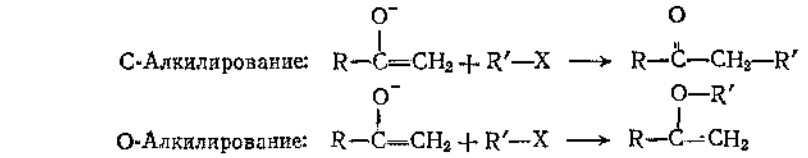
Рис. 1.1. Повышенная реакционная способность несольватированных енолятов:

1 — энергия сольватированного енолята; *2* — энергия несольватированного енолята, *3* — энергия, необходимая для разрушения сольватной оболочки; *4*, *5* - энергии продуктов реакции.

оболочки необходима лишь незначительная энергия. Другими словами, несольватированный енолятный реагент обладает относительно большей энергией, чем сольватированный ион, поэтому энергия активации реакции снижается. Это различие в реакционной способности представлено на рис. 1.1.

1.7. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПО АТОМУ КИСЛОРОДА ИЛИ УГЛЕРОДА

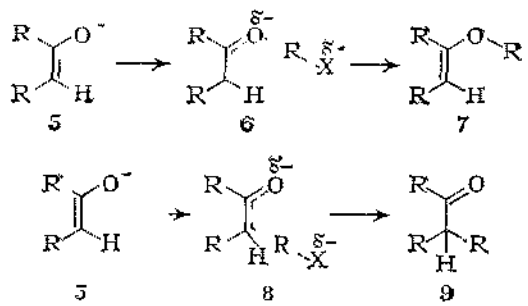
В енолят-анионах имеются две возможности для алкилирования. Нуклеофилы, которые имеют более одного потенциального места для электрофильной атаки, называют *амбидентными* нуклеофилами. Если алкилирующим агентом является алкилгалогенид, то обычно доминирует алкилирование по углеродному атому.



Рассмотрим причины определяющие предпочтительность С-алкилирования; при этом нужно учитывать три взаимосвязанных фактора. Во-первых, степень сольватации енолят-аниона оказывает сильное влияние на реакционную способность аниона (см. разд. 1.6). Детали строения сольватированного аниона могут влиять на соотношение продуктов О- и С-алкилирования Если атом кислорода более сильно сольватирован, чем атом углерода, можно ожидать большей реакционной способности по углеродному атому. Поскольку в еноляте на атоме кислорода сосредоточен больший отрицательный заряд, можно ожидать наиболее сильной сольватации атома кислорода за счет образования водородных связей.

Во-вторых, как уже обсуждалось в гл. 5 книги 1, нуклеофильность в реакциях S_N2 связана с поляризуемостью. Чем легче электронное облако нуклеофила может быть деформировано при образовании свя ч, тем более сильным будет нуклеофил в реакциях S_N2-типа. Сравнени нуклеофильности углеродного и кислородного атомов амбидентного иона енолята приводит к выводу, что менее электроотрицательный атом углерода является более поляризуемым и поэтому должен быть более нуклеофильным.

Наконец, нужно сравнить структуру переходных состояний при алкилировании по углеродному и кислородному атомам:



Сопоставление связей, имеющихся в продуктах О- и С-алкилирования, указывает на значительно большую устойчивость кетона из-за большей прочности связи C=O в карбонильной группе:

C—O	79	C=O	173
C—O	79	C—C	80
C=C	145	C—C	80
	303 ккал/моль		332 ккал/моль

В условиях большинства реакций алкилирования продукты О- и С-алкилирования обычно взаимно не превращаются, поэтому непосредственно на основании термодинамических данных нельзя правильно

предсказать предпочтительность С-алкилирования. Однако переходные состояния (6) и (8) в значительной степени напоминают соответственно продукты (7) и (9). Поэтому можно ожидать, что в случае С-алкилирования энергия переходного состояния будет ниже, отражая, тем самым, бо́льшую устойчивость продукта С-алкилирования (рис. 1.2). Таким

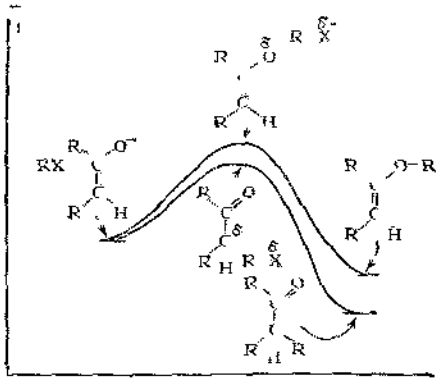
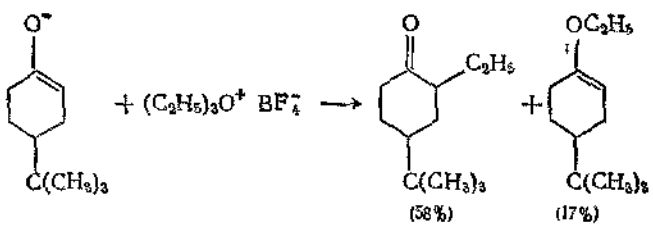


Рис. 1.2. Энергетические профили реакций О- (верхняя кривая) и С-алкилирования нижняя кривая).

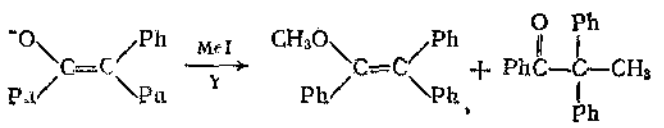
образом, конкуренция между О- и С-алкилированием зависит от совместного действия эффектов сольватаций, нуклеофильности С- и О-атомов енолят-иона и строения переходного состояния.

Для енолят-анионов обычно преобладает С-алкилирование. Однако при использовании высокореакционноспособного алкилирующего агента переходное состояние больше напоминает реагирующий енолят-ион, чем продукт; на атоме кислорода сосредоточен значительный заряд, что приводит к О-алкилированию. Алкилирование по атому кислорода при катализе основаниями не характерно Однако такие реагенты, как диазометан или ион триэтилоксония, могут реагировать по атому кислорода [5].



Алкилсульфаты и -сульфонаты в отличие от соответствующих галогенидов проявляют большую тенденцию к образованию продукта О-алкилирования. Метилхлорметиловый эфир, чрезвычайно активный галогенид, дает продукт О-алкилирования с исключительно высоким выходом [10]

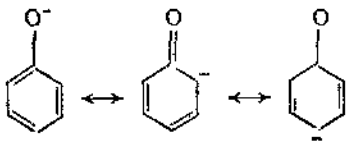
Енолаты с пространственно затрудненным атомом углерода также дают значительные количества продуктов О-алкилирования, особенно при реакции в полярных апротонных растворителях. Например, дифенилацетофенон в присутствии диметилсульфоксида образует большое количество продукта О алкилирования [11]:



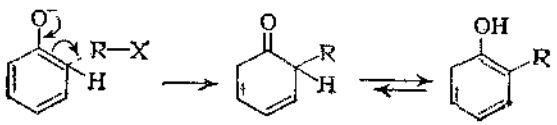
Y	Выход, % А	Б
$MeO(CH_2)_2OMe$, MeSOMe	50	50
Me_3COH	4	96

Гексаметилфосфорамид, другой биполярный апротонный растворитель, способствует увеличению отношения продуктов О- и С-алкилирования аниона ацетоуксусного эфира по сравнению с наблюдаемым в диметилсульфоксиде. Этот растворитель может быть использован, когда необходимо провести О-алкилирование [12].

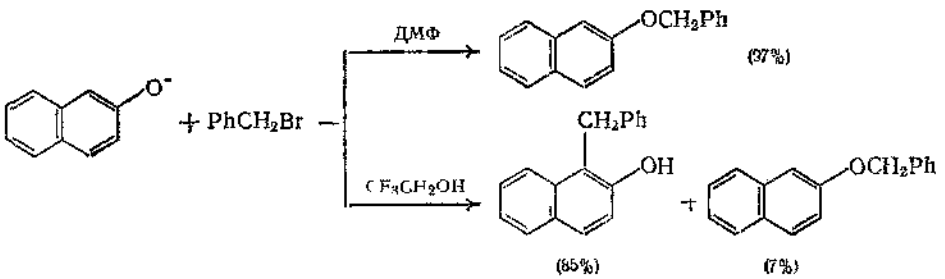
При алкилировании фенолят-аниона конкуренция между С- и О-алкилированием гораздо менее выражена:



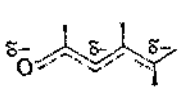
В этом случае С-алкилирование энергетически невыгодно, так как в ходе этого процесса разрушается ароматическая система:



Для феноляг-ионов было четко продемонстрировано влияние растворителя на направление алкилирования. О-Алкилирование преобладает в таких растворителях, как диметилсульфоксид, диметилформамид, простые эфиры, спирты. В воде, феноле и трифторэтаноле образуются значительные количества продукта С-алкилирования [13]. Можно полагать, что эти растворители образуют очень прочные водородные связи с атомом кислорода фенолят-аниона Сильная сольватация снижает реакционную способность атома кислорода и благоприятствует алкилированию по атому углерода.

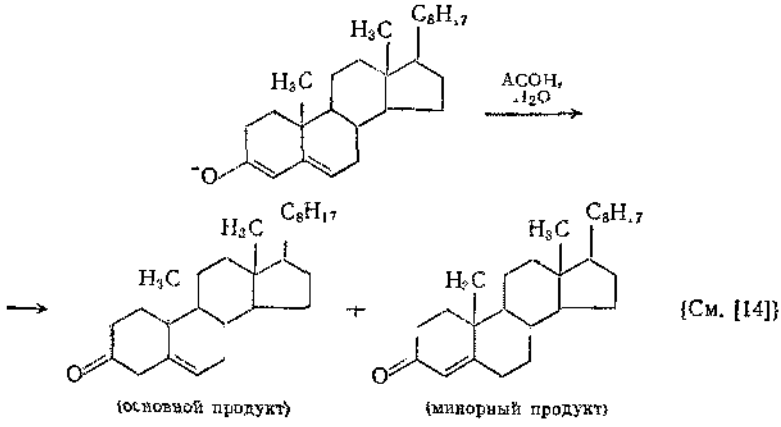


В енолятах, полученных при отрыве протона от γ-углеродного атома α,β ненасыщенных кетонов, имеются три возможных места для атаки электрофилом: атом кислорода, α- и γ-углеродные атомы.



Кинетически как протонирование, так и алкилирование, направляются преимущественно по α-углеродному атому. Протонирование такого ен

лята служит методом превращения α-,β-ненасыщенных кетонов и сложных эфиров в менее устойчивые β,γ-ненасыщенные изомеры:



{См. [14]}

$$CH_3CH{=}CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiNR_2} CH_2{=}CHCH_2COOC_2H_5 + CH_3CH\ CHCOOC_2H_5$$

(87%) (13%)

{См. [15]}

Алкилирование также проходит селективно по α-углеродному атому, однако данные еноляты чрезвычайно склонны к диалкилированию, что затрудняет введение одной алкильной группы [16].

1.8. АЛКИЛИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ, СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, НИТРИЛОВ И НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

Среди классов соединений с функциональными группами, способными стабилизовать отрицательный заряд на атоме углерода, наиболее подробно изучены кетоны. Катализируемое основаниями α-алкилирование альдегидов наблюдается редко: в этих условиях альдегиды чрезвычайно легко подвергаются альдольным конденсациям (см. гл 2); эта реакция преобладает в присутствии оснований, которые только частично превращают альдегиды в сопряженные основания. Для алкилирования альдегида может быть использовано его полное превращение в енолят под действием очень сильного основания с последующим введением алкилирующего агента, однако примеров таких реакций относительно немного. Косвенным методом алкилирования альдегидов является алкилирование через енамины или магниевые соли иминов. Эти реакции рассмотрены в разд. 1.9.

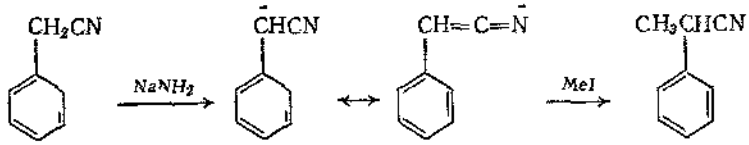
Для катализуемого основанием алкилирования простейших сложных эфиров необходимы сильно основные катализаторы. Более слабые основания, например алкоголяты, способствуют реакциям конденсации (см. гл. 2). Только недавно был разработан достаточно удобный метод получения енолятов сложных эфиров. Сильно пространственно-затрудненные основания, особенно анион диизопропиламида, при низкой температуре не присоединяются по карбонильной группе, а отрывают протон из α-положения сложных эфиров и лактонов [17*а*—17*в*]. Образующиеся еноляты легко алкилируются алкилбромидами или алкилиодидами, например [17*а*]:

$$CH_3(CH_2)_4COOC_2H_5 \xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ LiNR_2} CH_3(CH_2)_3\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}}HCOOC_2H_5 \quad (83\%)$$

Для образования енолятов можно применять и менее затрудненные основания, если использовать для предотвращения реакций по карбониль-

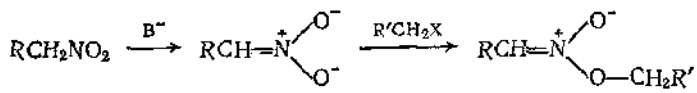
ной группе *трет*-бутиловые эфиры. Например, при алкилировании *трет*-бутилацетата успешно применяют амид лития в жидком аммиаке [18].

Хорошими субстратами для С-алкилирования служат нитрилы фенилуксусной кислоты. Фенильная группа повышает кислотность связи С—Н и стабилизует образующийся анион:

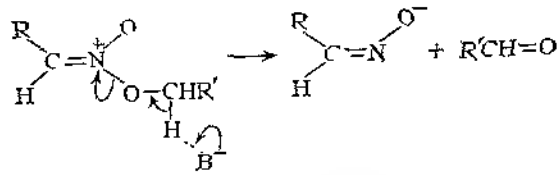


Поскольку алифатические нитрилы имеют менее кислый характер, для полного превращения их в анионы требуются более сильные основания. Однако алкилирование простых нитрилов исследовано еще слишком недостаточно для того, чтобы выявить условия успешного С-алкилирования.

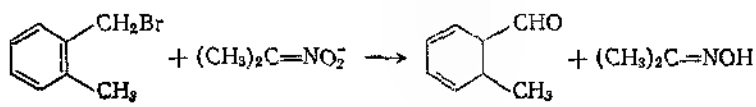
Алифатические нитросоединения имеют более кислый характер, чем альдегиды, сложные эфиры, кетоны или нитрилы, однако алкилирование образующихся анионов почти всегда проходит предпочтительнее по атому кислорода, чем по атому углерода [19]:



Продукты О-алкилирования нитросоединений, называемые *нитроновыми эфирами*, очень неустойчивы и разлагаются в основных средах с образованием альдегида и оксима:

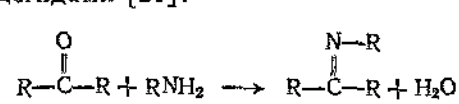


Иногда эту реакцию применяют для синтез альдегидов из первичных галогенидов, но с ее помощью редко удается получить значительные количества продукта С-алкилирования (есть, однако, и исключения) [20].



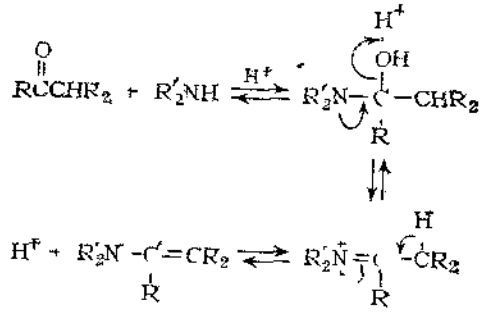
1.9. АЛКИЛИРОВАНИЕ ЕНАМИНОВ — АЗОТИСТЫХ АНАЛОГОВ ЕНОЛОВ И ЕНОЛЯТОВ

Азотистые аналоги кетонов и альдегидов называют *иминами* или *азометинами*. Эти соединения можно получить конденсацией аминов с кетонами и альдегидами [21]:

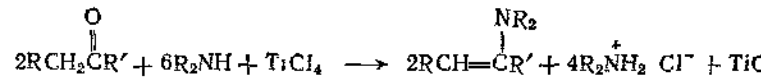


При нагревании вторичных аминов с кетонами или альдегидами в присутствии кислотного катализатора происходит родственная реакция конденсации, которую часто можно довести до конца удалением воды с по-

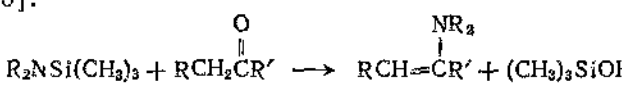
мощью азеотропной перегонки. Продуктом конденсации является замещенный виниламин или *енамин*:



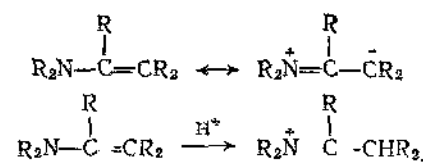
Известны и другие методы получения енаминов из кетонов; при этом для завершения реакции применяют сильные дегидратирующие реагенты. Например, быстрое образование енаминов происходит при прибавлении четыреххлористого титана к смеси карбонильных соединений и вторичных аминов [22]:



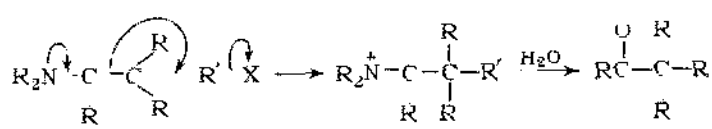
В другом методе вторичный амин превращают в триметилсилильное производное. Из-за бо́льшего сродства кремния к кислороду, чем к азоту, образование енамина оказывается благоприятным и проходит в мягких условиях [23]:



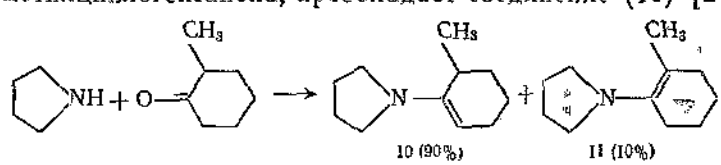
β-Углеродный атом енамина вследствие сопряжения с атомом азота становится нуклеофильным. Действительно, при подкислении енаминов протонирование происходит по углеродному атому с образованием иминиевого иона:



Нуклеофильность β углеродного атома енаминов можно использовать в определенных синтетически полезных реакциях алкилирования:

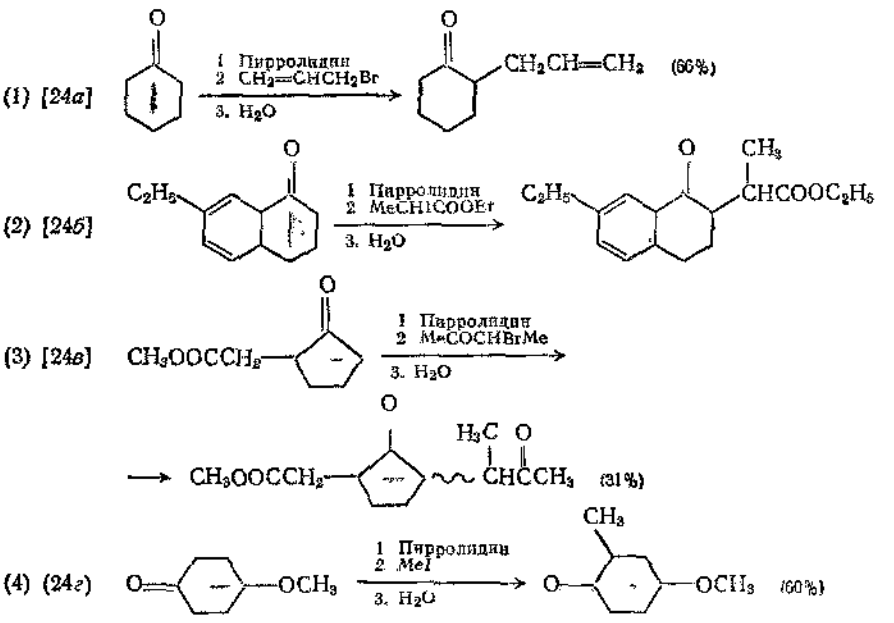


Особый интерес представляют енамины, полученные из циклогексанонов. В смеси енаминов, образующихся при взаимодействии пирролидина и 2-метилциклогексанона, преобладает соединение (10) [24]:

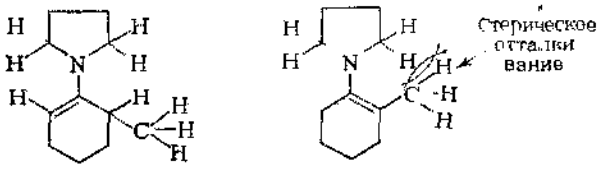


В реакциях с замещенными циклогексанонами пирролидин склонен образовывать менее замещенный енамин. Это обусловлено стерическими факторами. Для максимального перекрывания π-орбиталей двойной связи и свободной пары электронов азота необходима копланарность ато-

СХЕМА 1.8. АЛКИЛИРОВАНИЕ КЕТОНОВ ЧЕРЕЗ ЕНАМИНЫ

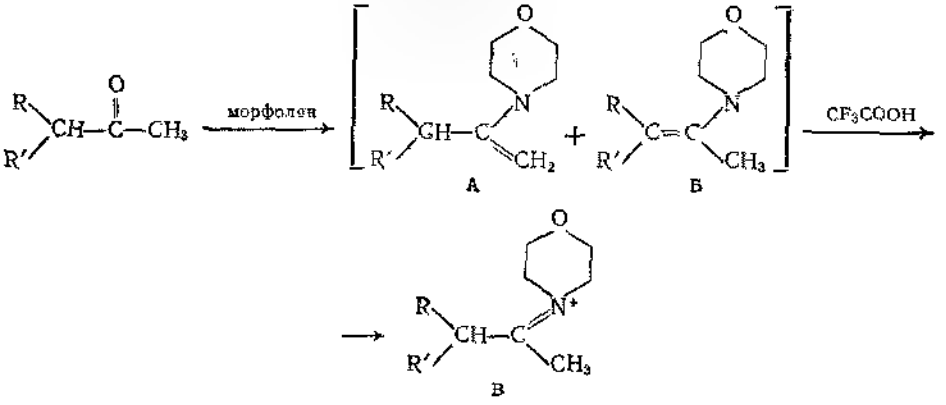


мов азота и углерода. В более замещенном изомере возникает некоторое дестабилизующее несвязное отталкивание.



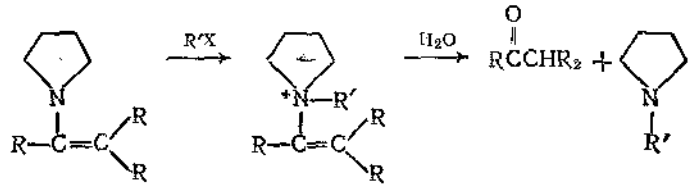
Из-за преобладания менее замещенного енамина алкилирование происходит главным образом по менее затрудненному α углеродному атому. *Это может быть с успехом использовано в синтетических целях.* При гидролизе реакционной смеси получают алкилированный кетон. Типичные реакции представлены на схеме 1.8 *. Важной конкурирующе ре-

* Метод получения енаминов, свободных от изомеров, предложен в работе *Carlson R., Nilsson L., Rappe C., Babadjamian A., Metzger J.* — Acta Chem. Scand., 1978, v. B 32, № 2, p. 85—92. Суть его заключается в том, что соли иммония, образующиеся при протонировании смеси енаминов, получаемых из морфолина и несимметричных кетонов, депротонируются региоселективно по схеме:



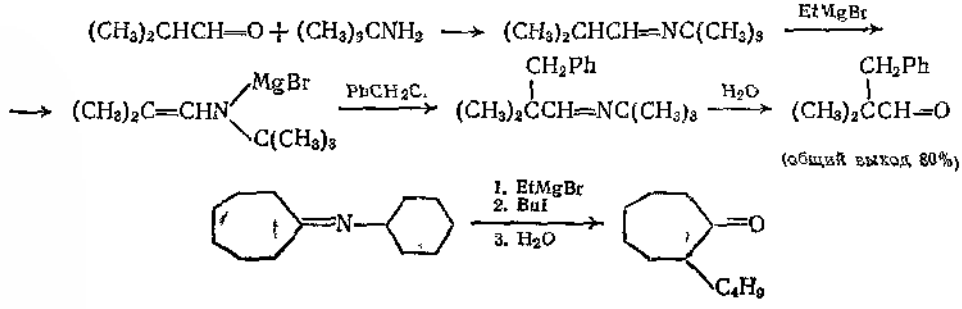
Соль иммония В при действии оснований дает только енамин А. — *Прим. ред.*

акцией является алкилирование енамина по атому азота. При гидролизе продуктов N-алкилирования происходит регенерация исходного кетона:

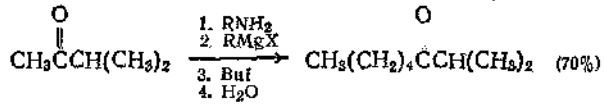


Эта конкурирующая реакция значительно ограничивает успешное алкилирование енамина, особенно при использовании реакционноспособных реагентов, таких как метилиодид, бензилгалогениды, α-галогенкетоны, простые и сложные α галоген-эфиры.

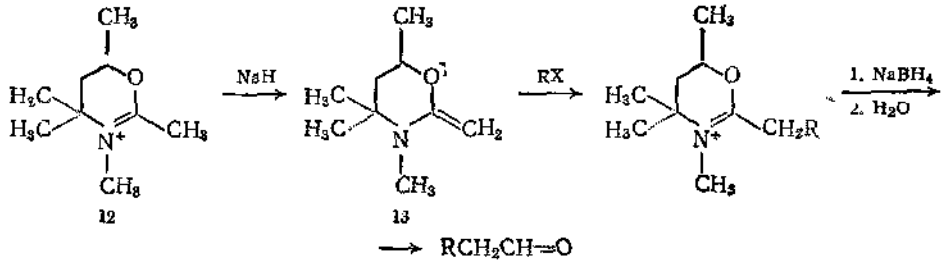
Азотистые аналоги енолят-ионов можно получить из иминов и сильных оснований. Образующиеся анионы алкилируют алкилгалогенидами:



Установлено, что в этих реакциях алкилирование несимметричных кетонов проходит в основном по менее затрудненному атому углерода [25]:



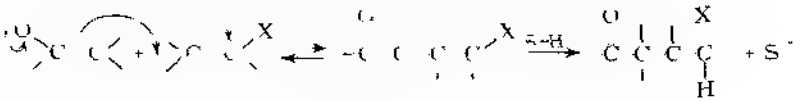
В основе синтетического использования производных дигидрооксазина лежат родственные превращения. При взаимодействии с гидридом натрия четвертичная соль (12) превращается в циклический енамин (13), который можно алкилировать. После восстановления и гидролиза продукта алкилирования енамина получают альдегиды [26]:



1.10. С-АЛКИЛИРОВАНИЕ ПУТЕМ СОПРЯЖЕННОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

В предыдущих разделах рассмотрены главным образом такие реакции, в которых новая углерод-углеродная связь образуется между нуклеофильной углеродной частицей и алкилирующим агентом по реакции S_N2. В этом разделе будет рассмотрен другой общий и важный метод

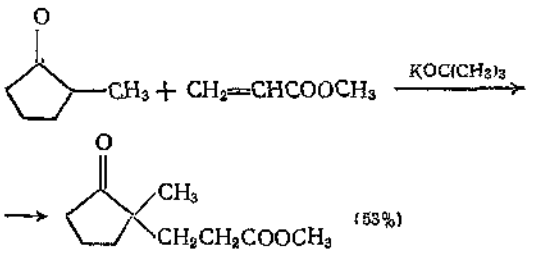
С-алкилирования, который заключается в присоединении нуклеофильной углеродной частицы к электрофильной кратной связи:



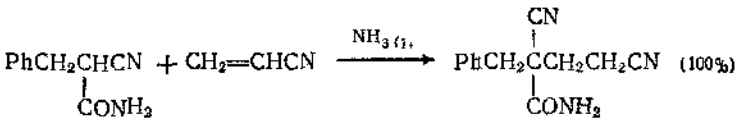
Реакция применяется для многих енолятов и енаминов. Типичными электрофильными партнерами в этой реакции являются α,β-ненасыщенные кетоны, сложные эфиры или нитрилы; углерод-углеродная двойная

СХЕМА 1.9. АЛКИЛИРОВАНИЕ УГЛЕРОДНОГО АТОМА ПУТЕМ СОПРЯЖЕННОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

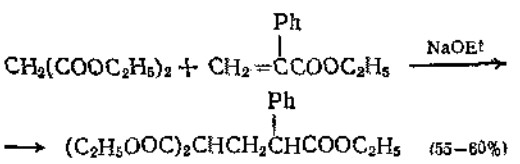
(1) [27а]



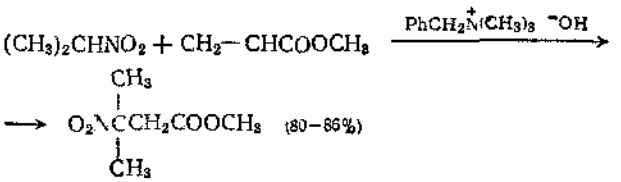
(2) [27б]



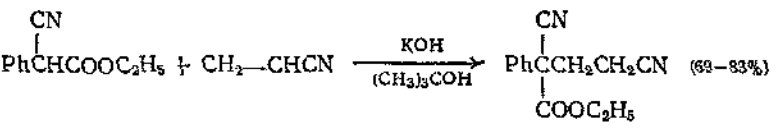
(3) [27в]



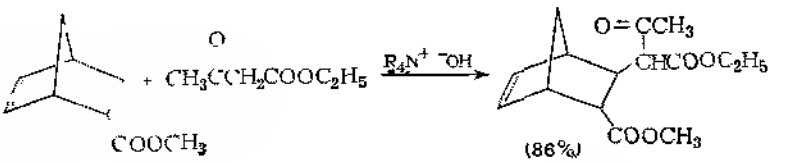
(4) [27г]



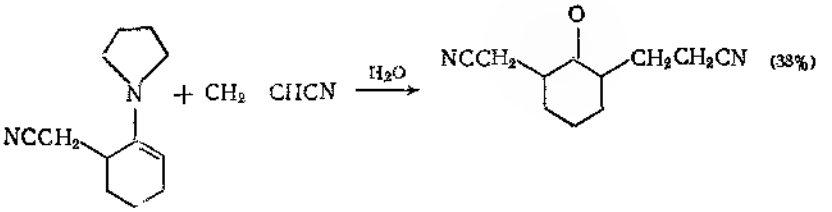
(5) [27д]



[26е]



(7) [27ж]

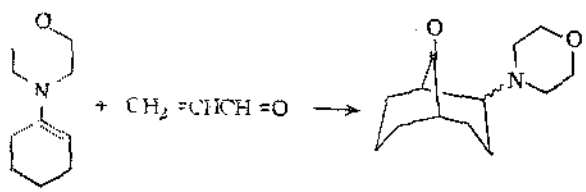


связь активируется для нуклеофильной атаки также и другими электроноакцепторными заместителями. Эту реакцию называют *реакцией Михаэля* или *реакцией сопряженного присоединения* [27]. Процесс может также происходить и с другими нуклеофилами, например алкоксид-ионами или аминами, однако реакции этого типа выходят за рамки настоящего обсуждения.

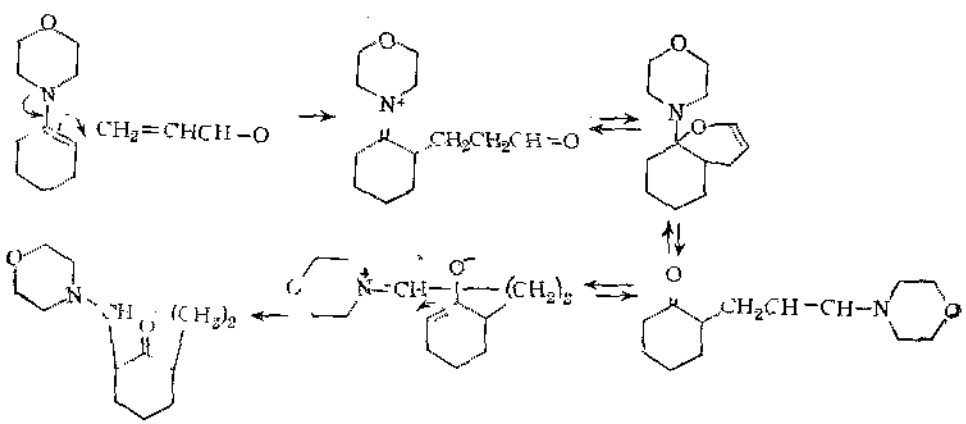
Реакция Михаэля обычно катализуется основанием. Все стадии обратимы, как правило, применяют протонные растворители, особенно спирты, которые протонируют промежуточный анионный аддукт и образуют продукт реакции. Реакция может контролироваться термодинамически или кинетически в зависимости от жесткости условий реакции. Наиболее обычны реакции с такими нуклеофилами, как еноляты малоновых эфиров или β-кетоэфиров, стабилизованных двумя электроноакцепторными заместителями. Получены также хорошие выходы продуктов алкилирования простых кетонов и нитроалканов. Енамины также используют в качестве нуклеофилов в реакции Михаэля. Разнообразные олефины, в которых одна или несколько электроноакцепторных групп сопряжены с двойной связью, применяют в качестве молекулы-акцептора. В роли электрофильной частицы могут применяться также ацетилены.

Некоторые типичные примеры реакций Михаэля представлены на схеме 1.9. Реакция находит очень широкое применение, большое количество примеров собрано в таблицах работы [27].

Енамины циклических кетонов при взаимодействии с акролеином образуют бициклические кетоны [28]:



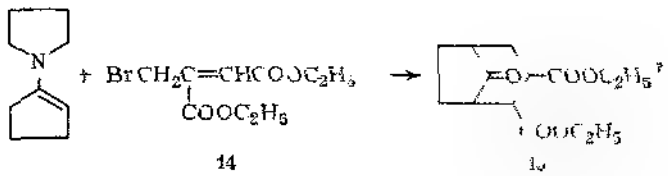
В этой реакции имеется несколько стадий, в том числе стадия, включающая перенос енаминной функции к карбонильной группе альдегида. Реакция начинается сопряженным присоединением.



Дальнейший механизм реакции точно неизвестен. По видимому, перенос енаминной функции происходит при частичном гидролизе и повторном образовании енамина по альдегидной группе [29]. Этот метод является удобным путем синтеза ряда бициклических систем.

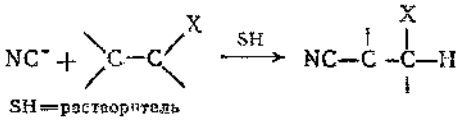
Бициклические соединения можно также получить из енаминов, используя бифункциональные реагенты. Бромэфир (14), например, при-

меняется как при алкилировании S_N2-типа, так и в присоединении по Михаэлю с образованием бициклической системы 15 [30]:



14 15

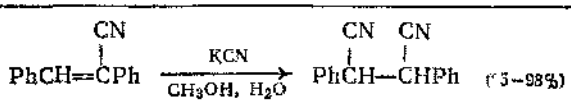
Цианид-ион по отношению к электрофильным алкенам является реакционноспособным углеродным нуклеофилом, конечным результатом реакции является присоединение цианистого водорода



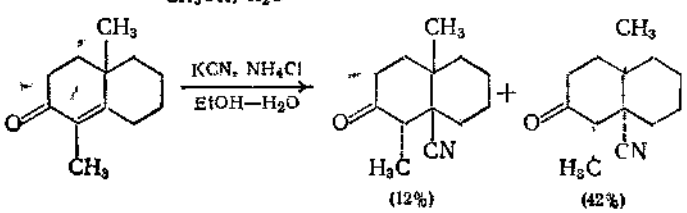
SH=растворитель

СХЕМА 1 10. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЦИАНИД-ИОНА К ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМ АЛКЕНАМ

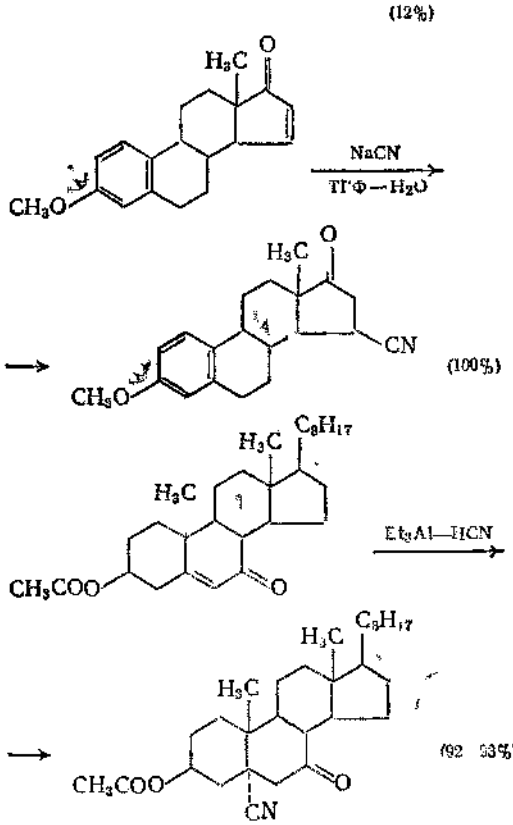
(1) [31*а*]



(2) [31*б*]



(3) [31*в*]



(4) [31*г*]

Для проведения таких реакций обычно применяют спиртовые раство цианидов калия или натрия Для этой же цели используют комплек цианистого водорода с триэтилалюминием и диэтилалюминийцианид [31] Эти реагенты полезны в тех случаях, когда более обычная пр цедура с использованием цианид иона не пригодна. Данные реаген позволяют также управлять стереохимией реакций При использован первого реагента образуется кинетически контролируемый продук тогда как применение второго приводит к термодинамически бол устойчивому нитрилу. Несколько примеров использования обоих мет дов представлены на схеме 1.10.

Другой очень важный метод присоединения углеродной цепи к β-у леродному атому α,β-ненасыщенной карбонильной системы включа применение металлорганических реагентов (см гл. 5).

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

ЕНОЛЯТЫ

D J Cram Fundamentals of Carbanion Chemistry, Academic Press, New York, NY, 196 [Д Крам Основы химии карбанионов Пер с англ /Под ред И. П. Белецкой М Мир, 196/ 300 с.]

H. O. House, Modern Synthetic Reactions, Second Edition, W. A Benjamin, Menlo Parl CA, 1972, Chapter 9.

ЕНАМИНЫ

A. G. Cook Enamines Synthesis, Structure and Reactions, Marcel Dekker, New York NY, 1969

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *D J. Cram*, Fundamentals of Carbanion Chemistry, Academic Press, New York, NY, 1965, pp. 8—20, 41 [*Д Крам.* Основы химии карбанионов. М., «Мир», 1967. 300 с.]
1а *H. O. House*, Modern Synthetic Reactions, Second Edition, W A Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, p 494.
2 *H. O House, B M Trost*, J. Org. Chem 30, 1341 (1965)
2а *H O House, M Gall, H D. Olmstead*, J. Org Chem 36, 2361 (1971)
2б *G Stork, P. E. Hudrlik*, J. Am Chem. Soc. 90, 4464 (1968); *H. O House, L J Czuba, M Gall, H D Olmstead*, J Org Chem 34, 2324 (1969)
2в *H O. House, B. M. Trost* J Org Chem 30, 2502 (1965)
2г *G Stork, P Rosen, N. Goldman, R. V. Coombs, I. Tsuji*, J Am Chem Soc. 87, 275 (1965)
3 *H. O House, L J Czuba, M Gall, H D Olmstead*, J. Org Chem. 34, 2324 (1969).
3а *C S. Marvel, F. D Hager*, Org Synth 1, 248 (1941) [СОП*, 1, 544 (1949)].
3б *R B Moffett* Org Synth IV, 291 (1963) [СОП, 4, 253 (1953)].
3в *A W. Johnson, E. Markham, R Price*, Org. Synth 42, 75 (1962)
3г *H Adkins, N. Isbell, B Wojcik*, Org Synth II, 262 (1943) [СОП, 2, 580 (1949)].
3д *C. R Hauser, W R. Dunnavant*, Org Synth IV, 962 (1963).
3е *E M Kaiser, W G Kenyon, C. R. Hauser*, Org Synth. 47, 72 (1967).
3ж *R P. Mariella, R. Raube*, Org Synth IV, 288 (1963)
3з *M. J. Schlatter*, Org Synth III, 223 (1955) [СОП, 3, 346 (1952)].
3и. *J. R Johnson, F D Hager*, Org. Synth 1, 351 (1941) [СОП, 1, 247 (1949)].
3к. *E. E Reid, J R Ruhoff*, Org Synth II, 474 (1943) [СОП, 2, 406 (1949)].
3л *G. B Heisig, F H Stodola*, Org Synth III, 213 (1955).
3м *I. A. Skorcz, F E Kaminski*, Org Synth 48, 53 (1968).
3н. *F Elsinger*, Org Synth 45, 7 (1965)
3о *G Stork, P Rosen, N Goldman, R. V Coombs, I. Tsuji*, J Am Chem. Soc 87, 275 (1965)
3п *G. Stork, P E Hudrlik*, J Am Chem Soc. 90, 4464 (1968).
3р *H O House, B M Trost*, J Org Chem 30, 2502 (1965)
3с *H A Smith, B J. L. Huff, W J. Powers, III, D Caine*, J. Org Chem. 32, 2851 (1967)
3т *M. Gall, H O House*, Org Synth 52, 39 (1972).
4. *H. O House*, Rec Chem Prog 28, 98 (1967)
5. *H. O House B. A Terfertiller, H. D Olmstead*, J Org Chem 33, 935 (1968).

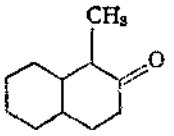
* Здесь и далее СОП — Синтезы органических препаратов Т. 1—12 Пер. с англ. М., Издатинлит, 1949—1967. — *Прим. ред.*

6 *H O House M J Umen* J Org Chem **38**, 1000 (1973)
7 *T M Harris C M Harris* Org React **17**, 155 (1969)
7a *T M Harris S Boatman C R Hauser* J Am Chem Soc **85**, 3275 (1963); *S Boatman, T M Harris C R Hauser* J Am Chem Soc **87**, 82 (1965), *K G Hampton T M Harris C R Hauser* J Org Chem **28**, 1906 (1963)
7b *K G Hampton, T M Harris, C R Hauser*, Org Synth **47**, 92 (1967)
7c *S Boatman, T M Harris, C R Hauser* Org Synth **48**, 40 (1968)
7d *S A Hauka I Wexler* J Am Chem Soc **96**, 1082 (1974)
8 *A I Parker* Chem. Rev **69**, 1 (1969)
8a *From H E Zaugg*, J Am Chem Soc **83**, 837 (1961)
9 *H E Zaugg, J F Ratajczyk, J E Leonard A D Schaefer*, J Org Chem **37**, 2249 (1972)
10 *R M Coates J E Shaw* J Org Chem **35**, 2601 (1970)
11 *H D Zook T J Russo, E F Ferrandi D S Stotz*, J Org Chem. **33**, 2222 (1968)
12 *W J LeNoble, H F Morris* J Org Chem **34**, 1969 (1969)
13 *N Kornblum P J Berrigan W J LeNoble* J Am Chem Soc **85**, 1141 (1963) *N. Kornblum R Seltzer, P Haberfield*, J Am Chem Soc **85**, 1148 (1963)
14 *H J Ringold S K Malhotra*, Tetrahedron Lett., 669 (1962), *S K Malhotra, H J Ringold* J Am Chem. Soc **85**, 1538 (1963).
15 *M W Rathke D Sullivan* Tetrahedron Lett **1972**, 4249 (1972)
16 *G Stork, J Benaim* J Am Chem Soc **93**, 5939 (1971)
17a *M W Rathke A Lindert*, J Am Chem Soc **93**, 2318 (1971)
17b *R J Cregge J L Herrmann, C S Lee J E Richman, R H Schlessinger*, Tetrahedron Lett., 2425 (1973)
17c *J L Herrmann, R H Schlessinger* Chem Commun., 711 (1973)
18 *W R Dunnavant, C R Hauser* J Org Chem **25**, 1693 (1960) *H Sisido K Sei, M Nozaki*, J Org Chem **27**, 2681 (1962)
19 H B Hass, M L Bender, J Am Chem Soc **71**, 1767 3182 (1949) *N Kornblum R. A Brown*, J Am Chem Soc **86**, 2681 (1964) *H B Hass, M L Bender* Org Synth **IV**, 932 (1963)
20 *R C Kerber, G W Urry N Kornblum* J Am Chem Soc **87**, 4520 (1965)
21 *P Y. Sollenberger, R B Martin*, The Chemistry of the Amino Group Chapter 7, Interscience New York, NY 1968
22 *W A. White, H Weingarten* J Org Chem **32**, 213 (1967)
23 *R Comi, R W Franck, M Reitano S M Weinreb* Tetrahedron Lett **3107** (1973),
24 *W D Gurowitz, M A Joseph* J Org Chem **32**, 3289 (1967)
24a *G. Stork, A Brizzolara, H Landesman J Szmuszkovicz, R Terrell* J Am Chem. Soc **85**, 207 (1963)
24b *D M Locke, S W Pelletier* J Am Chem Soc **80**, 2798 (1958)
24c *K Sisido, S Kurozumi, K Utimoto* J Org Chem **34**, 2664 (1969)
24e *G Stork, S D Darling*, J Am Chem Soc **86**, 1761 (1964)
25 *G Stork S R Dowd* J Am Chem Soc **85**, 2178 (1963)
26 *A I Meyers N Nazarenko*, J Am Chem Soc **94**, 3243 (1972), *A I Meyers, A Nabeya, H W Adickes I R Politzer G R Malone, A C Kovelesky R L. Nolen, R C Portnoy*, J Org Chem **38**, 36 (1973)
27 *E D Bergmann D Ginsburg R Pappo* Org React **10**, 179 (1959)
27a *H O House W I Roelofs B M Trost* J Org Chem **31**, 646 (1966)
27b *S Wakabayashi* J Org Chem **27**, 1285 (1962)
27c *E M Kaiser C L Mao C F Hauser C R Hauser*, J Org Chem **35**, 410 (1970)
27d *P F Hudrlik*, Org Synth **IV** 652 (1963,
27e *C Horning F F Knoll* Org Synth **IV** 776 (1963)
27f *K Alder, H Wirtz, H Kornelberg* Justus Liebigs Ann Chem **601**, 138 (1956)
27g *I Mandell J O Rider P P Singh*, J Org Chem **28**, 3440 (1963).
28 *G Stork, H K Landesman* J Am Chem Soc **78**, 5129 (1956)
29 *R N Schut, T M H Lin*, J Org Chem **30**, 2845 (1965), *R D. Allen B G Cordner, R J Wells*, Tetrahedron Lett., 6055 (1968)
30 *R P Nelson, R G Lawton* J Am Chem Soc **88**, 3884 (1966)
31 *W Nagata, M Yoshioka S Hirai*, J Am Chem Soc **94**, 4635 (1972) *W Nagata, M Yoshioka M. Murahami*, J Am Chem Soc **94**, 4654 (1972)
31a *J A McRae R A B Bannard*, Org Synth **IV**, 393 (1963)
31b *O R Rodig, N J Johnston* J Org Chem **34**, 1942 (1969)
31c *F W Cantrall R Littell S Bernstein*, J Org Chem **29**, 64 (1964)
31d *W Nagata M Yoshioka* Org Synth **52**, 100 (1972).

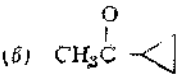
ЗАДАЧИ

(Литература к задачам приведена на с 433)

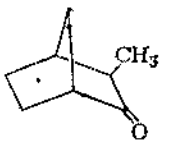
— 1 1 Напишите структуры всех возможных енолятов для каждого из приведенных ке етонов Укажите, образованию какого из них способствует кинетически контро уемое депротонирование Какой из возможных изомерных енолятов должен быть н более устойчивым?

(а) 

(б) $PhCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH(CH_3)_2$

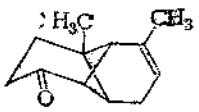
(в) 

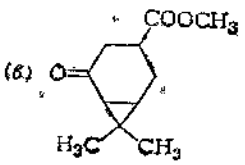
(г) $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Ph$

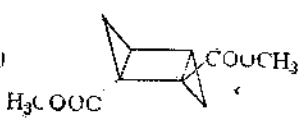
(д) 

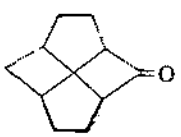
— **1.2.** Покажите, как можно получить каждое из следующих соединений, используя реакцию Михаэля: *а)* 5-нитро-4,4-диметилпентанон-2, *б)* диэтиловый эфир 2,3-дифенилглутаровой кислоты; *в)* этиловый эфир 2-бензоил-3-(пиридил-2)бутановой кислоты; *г)* 3-оксо-2-фенилциклогексануксусная кислота

— **1.3.** Внутримолекулярное алкилирование енолятов успешно используют для синтеза би- и трициклических соединений. Укажите, как такой способ можно применить для синтеза каждой из следующих молекул, изобразив структуру соответствующего предшественника:

(а) 

(б) 

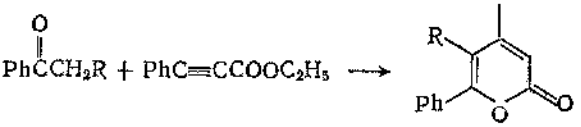
(в) 

(г) 

— **1.4.** Предложите форму кинетического уравнения для катализируемой основанием реакции присоединения пентандион-1,3 к метилвинилкетону.

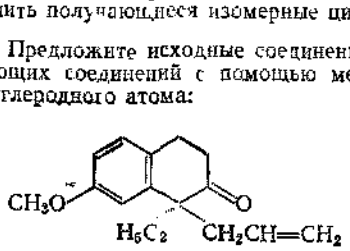
— **1.5.** При обработке 2,3,3-трифенилпропионитрила 1 г-экв амида калия в жидком аммиаке и последующем присоединении бензилхлорида получают 2-бензил-2,3,3-трифенилпропионитрил с выходом 97%. При использовании 2 г-экв амида калия с выходом 80% получают 2,3,3,4-тетрафенилбутиронитрил при тех же условиях реакции. Объясните эти результаты.

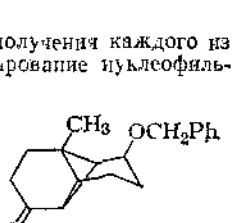
— **1.6.** Замещенные ацетофеноны в условиях реакции Михаэля реагируют с этиловым эфиром фенилпропиоловой кислоты с образованием пиронов. Сформулируйте механизм реакции.

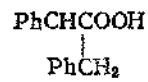


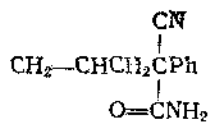
— **1.7.** Взаимодействие простых кетонов, таких как бутанон-2 или фенилацетон, с α,β-ненасыщенными кетонами приводит к циклогексенонам, если реакцию проводят при нагревании в метаноле в присутствии метилата калия. Объясните, как образуются циклогексеноны. Какие структуры возможны для циклогексенонов? Какими способами можно различить получающиеся изомерные циклогексеноны?

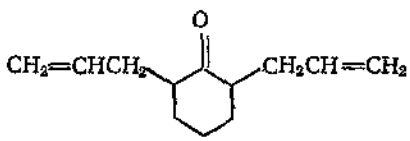
— **1.8.** Предложите исходные соединения и условия реакции для получения каждого из следующих соединений с помощью метода, включающего алкилирование нуклеофильного углеродного атома:

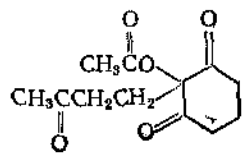
(а) 

(б) 

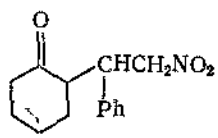
(в) 

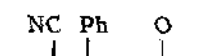
(д) 

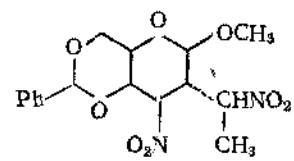
(г) 

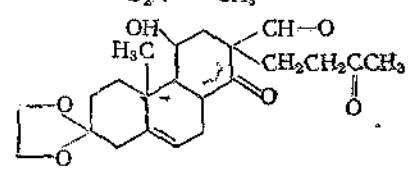
(е) 

— 1.9. Предложите исходные вещества для синтеза каждого из следующих соединений с помощью реакции Михаэля.

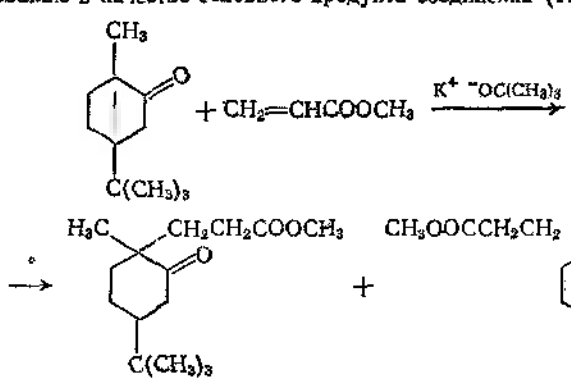
(а) 

(б) 

(в) 

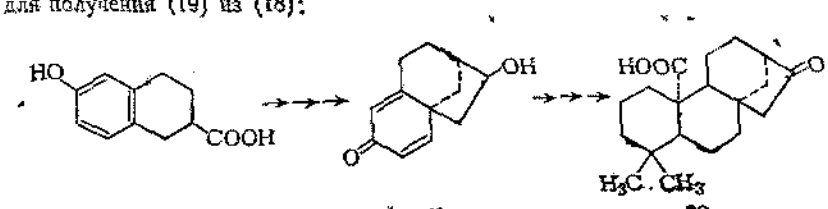
(г) 

— 1.10. При исследовании реакции Михаэля 2-метил 5-*трет*-бутилциклогексанона с метилакрилатом обнаружены два продукта, являющиеся 2,2-, а не 2,6-дизамещенными производными. Реакция присоединения катализируется *трет*-бутилатом калия в бутаноле. В контрольных экспериментах установлено, что в этих условиях не происходит взаимного превращения двух продуктов. Кинетически или термодинамически контролируется образование продуктов этой реакции? Какие факторы, по вашему мнению, способствуют образованию в качестве основного продукта соединения (17)?



16 (минорный продукт) 17 (основной продукт)

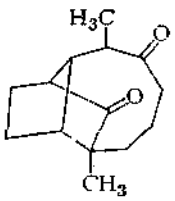
— 1.11. В синтезе дитерпенов для получения соединения (20) ключевое промежуточное соединение (19) было получено из карбоновой кислоты (18). Предложите серию реакций для получения (19) из (18):



18 19 20

— 1.12. Трициклическое промежуточное соединение (21) в синтезе терпена лонгифолена получают из бициклического промежуточного соединения путем внутримолекулярного

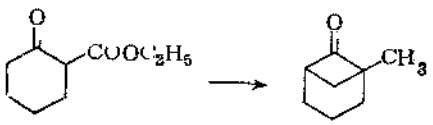
присоединения по Михаэлю. Выведите возможную структуру (или структуры) бид
лического предшественника



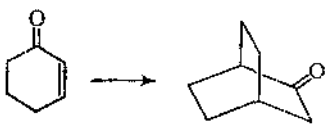
21

— **1.13.** Предложите последовательность реакций для осуществления следующих п
вращений.

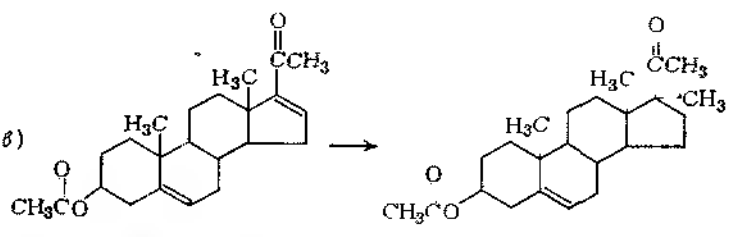
(*а*)



(*б*)



(*в*)



(*г*) $(CH_3O)_2PCH_2CCH_3 \longrightarrow (CH_3O)_2P(O)CH_2C(O)(CH_2)_4CH_3$

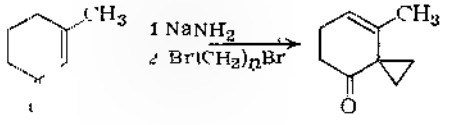
(*д*) $PhCH_2COOC_2H_5 \longrightarrow PhCH_2CH_2CH(Ph)COOC_2H_5$

— **1.14.** Метод специфического алкилирования несимметричных янтарных кислот вк
чает обработку моноэфира 2 г-экв амид иона в жидком аммиаке и затем алкилир
щим агентом

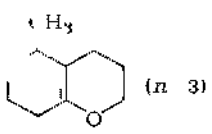
$$RCH(CH_2COOH)COOC_2H_5 \xrightarrow[2.\ R'X]{1.\ 2NH_2^-} RC(R')(CH_2COOH)COOC_2H_5$$

Объясните, в чем состоит специфика метода, учитывая, что при алкилировании диэф
1 г-экв основания образуется смесь продуктов

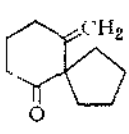
— **1.15.** При алкилировании 3-метилциклогексен-2-она-1 некоторыми дибромидами
разуются изображенные ниже продукты. Обсудите течение каждой реакции и пред
жите объяснение зависимости строения продукта от природы галогенида



(*n* = 2)

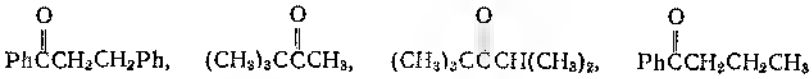


(*n* 3)

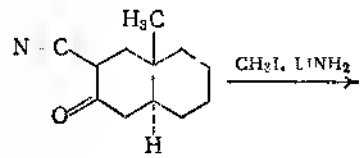


(*n* 4)

— **1.16.** Расположите в порядке возрастания pK



— **1.17.** Предложите структуру и конфигурацию продукта, получаемого при алкилировании соединения (22) иодистым метилом.

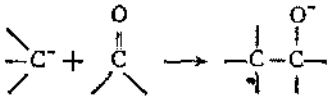


22

ГЛАВА 2

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ УГЛЕРОДНЫХ ЧАСТИЦ С КАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

Рассмотренные в этой главе реакции формально объединены тем, что все они начинаются присоединением углеродного нуклеофила по карбонильной группе или аналогичному ненасыщенному углеродному центру:



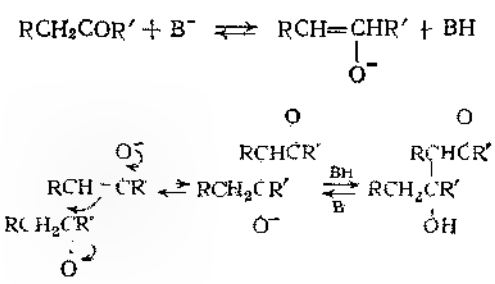
За первоначальной стадией присоединения могут следовать различные другие стадии. Особое значение ниже придается рассмотрению тех реакций, которые имеют большое синтетическое значение.

2.1. АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

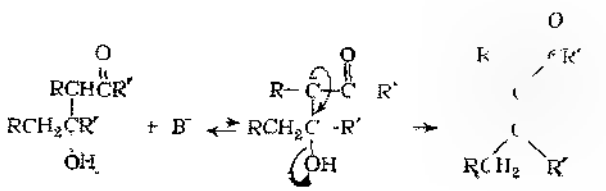
Реакция альдольной конденсации заключается в катализируемой кислотой или основанием самоконденсации кетона или альдегида [1—3]. В определенных условиях продукт реакции может подвергаться дальнейшим превращениям, особенно дегидратации. Реакция может также происходить между двумя разными карбонильными соединениями, в этом случае применяют термин — *смешанная альдольная конденсация.* Формальную схему реакции, включающую атаку нуклеофильного углеродного атома по карбонильной группе, можно распознать в ряде других превращений, некоторые из которых рассмотрены в других разделах этой главы.

Механизм при катализе основанием.

1. Стадия присоединения:

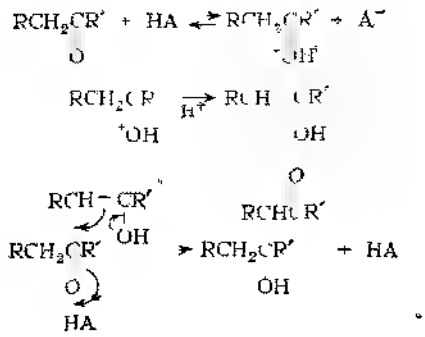


2. Стадия дегидратации:

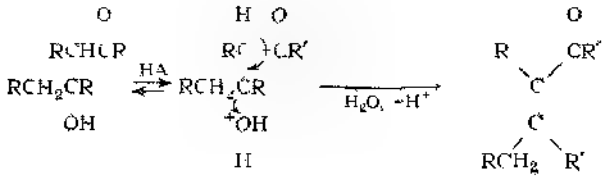


Механизм при катализе кислотой.

1 Стадия присоединения:



2. Стадия дегидратации.



Из за сходства реакционных схем термин *обобщенная альдольная конденсация* применим к более широкой группе реакций, в которых с кетонами и альдегидами в качестве нуклеофильных частиц реагируют енолаты или енолы. Обычно реакции альдольной конденсации, катализуемые как кислотой, так и основанием, на стадии присоединения легко обратимы.

Значение константы равновесия не всегда благоприятно для образования продукта присоединения, например в случае ациклических кетонов. Для завершения реакции при неблагоприятном значении константы равновесия, например при самоконденсации ацетона, разработаны особые методы Реакцию проводят в экстракторе Сокслета в присутствии нерастворимого основного катализатора - гидроксида бария, помещенного в гильзу [4]. Пары ацетона конденсируются и проходят через катализатор Во время контакта ацетона с катализатором образуется небольшое количество продукта конденсации, затем он вместе с ацетоном возвращается в приемник Пары всегда содержат почти чистый ацетон, поскольку продукт имеет более высокую температуру кипения, чем ацетон. Так как продукт реакции не находится в контакте с основным катализатором, его концентрация в приемнике становится значительно выше нормальной равновесной концентрации, а обратная реакция в отсутствие катализатора идет очень медленно.

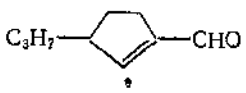
Для стадии дегидратации константа равновесия обычно оказывается благоприятной. Главной причиной этого является образование сопряженной α,β ненасыщенной карбонильной системы. Если в условиях реакции возможна дегидратация, то это направление может стать главным для всей реакции, даже если константа равновесия не благоприятствует стадии присоединения.

Значительные трудности, возникающие при синтетическом использовании альдольной конденсации альдегидов, состоят в том, что и исходный, и конечный продукты часто очень склонны к побочным реакциям, включая полимеризацию. Однако тщательный выбор условий во многих случаях обеспечивает успех, что иллюстрируется реакциями (1 –3) на схеме 2.1 [1].

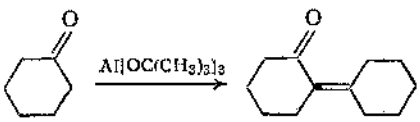
Самоконденсация альдегидов и кетонов

(1) [4а] $CH_3CH_2CH_2CH{=}O \xrightarrow{KOH} CH_3CH_2CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}H{-}\overset{C_2H_5}{\overset{|}{C}}HCH{=}O$ (72%)

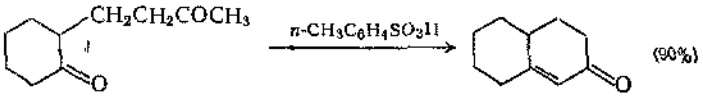
(2) [4б] $C_7H_{15}CH{=}O \xrightarrow{NaOEt} C_7H_{15}CH{=}\overset{C_6H_{13}}{\overset{|}{C}}HCH{-}O$ (79%)

(3) [4в] $O{=}CH(CH_2)_3\overset{C_3H_7}{\overset{|}{C}}HCH{=}O \xrightarrow{H_2O,\ 115\ ^\circ C}$ 

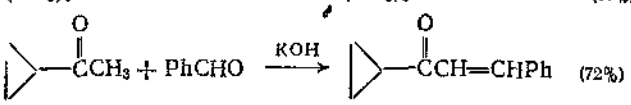
(4) [4г] $(CH_3)_2CO \xrightarrow{\text{дауэкс-50}} (CH_3)_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (79%)

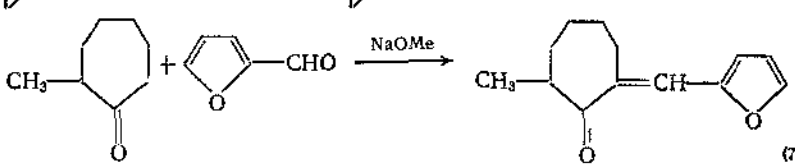
(5) [4д]  (78%)

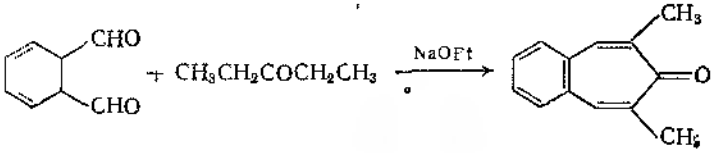
Смешанные конденсации и циклизации

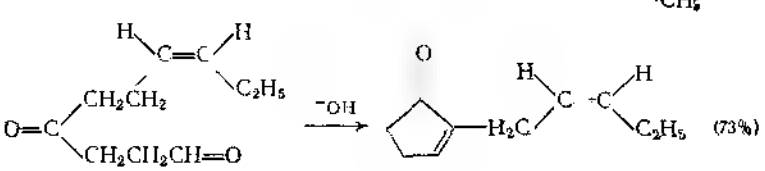
(6) [4е] 

(7) [4ж] $(CH_3)_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + PhCHO \longrightarrow (CH_3)_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{-}CHPh$ (90%)

(8) [4з] 

(9) [4и] 

(10) [4к] 

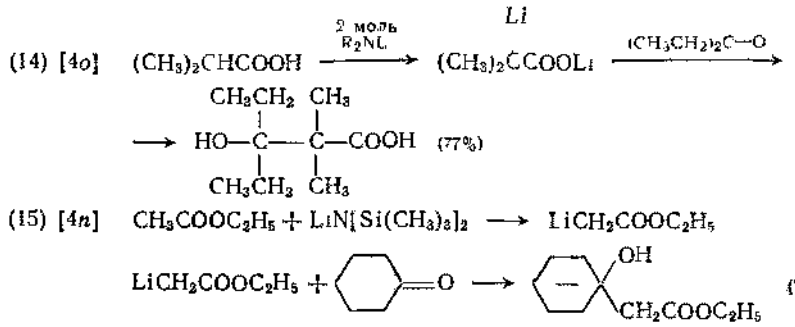
(11) [4л] 

Конденсация с участием енолятов сложных эфиров

(12) [4м] $CH_3COOC_2H_5 + Ph_2CO \xrightarrow[2.\ NH_4Cl]{1.\ LiNH_2} Ph_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}CH_2COOC_2H_5$ (75–84%)

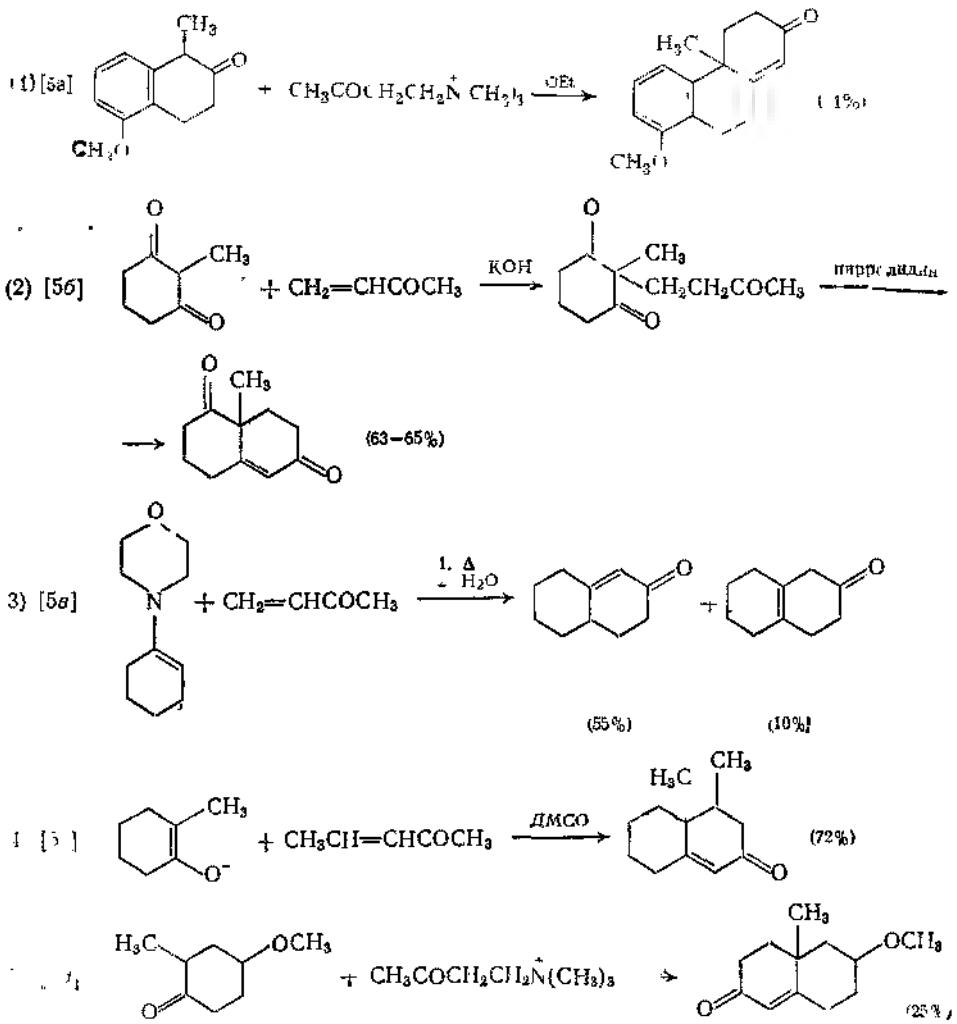
(13) [4н] $CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow{(Me_3Si)_2NLi} \underset{OH}{\underset{|}{L}}iCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{PhCH{=}CHCH{=}O}$

$\longrightarrow PhCH{=}CH\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2COOC_2H_5$ (94%)



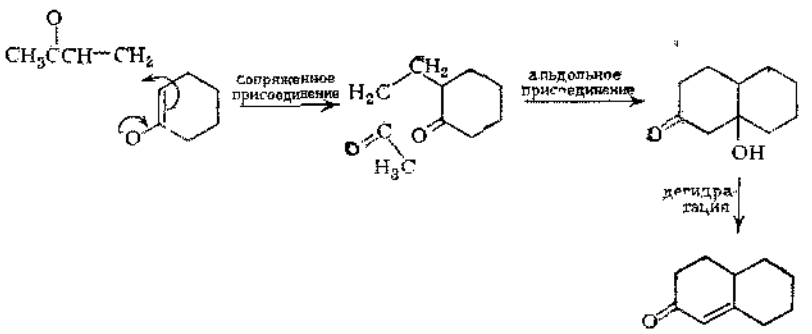
Самоконденсация кетонов без дегидратации из за неблагоприятного значения константы равновесия на стадии присоединения встречается редко. Однако конденсацию, сопровождающуюся дегидратацией, можно

СХЕМА 22. РЕАКЦИИ АНЕЛИРОВАНИЯ ПО РОБИНСОНУ



проводить успешно. Много материала по этому вопросу приведено в обзоре Нильсена и Хоулихана [1]. Примерами таких конденсаций являются реакции (4—6) на схеме 2.1.

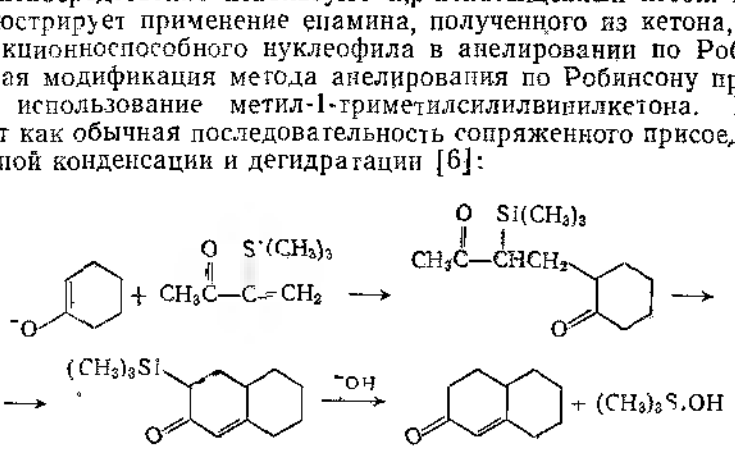
Внутримолекулярные альдольные конденсации часто проходят более удачно, чем конденсации межмолекулярного типа. Особенно важным примером синтетического использования внутримолекулярной конденсации является анелирование по Робинсону — метод построения нового шестичленного цикла из кетона, в котором имеется способный к енолизации водород [5]. Ниже изображены стадии этого процесса алкилирования с последующей циклизацией:



Стадия циклизации является внутримолекулярной альдольной конденсацией. Эта реакция является важным методом построения шестичленных циклов. Некоторые примеры анелирования по Робинсону показаны на схеме 2.2.

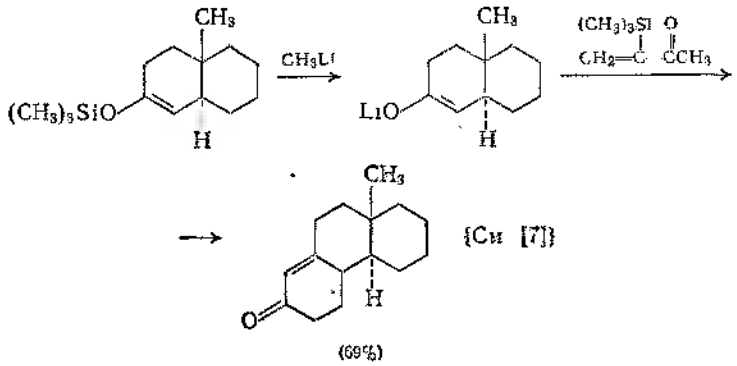
В первоначальном варианте (реакция 1) применяли соединение, способное образовать метилвинилкетон; образование ненасыщенного кетона легко происходит при разложении четвертичной соли 4-диметиламинобутанона-2. В более современных методиках, например реакции (2—4), непосредственно используют α,β-ненасыщенный кетон. Реакция (3) иллюстрирует применение енамина, полученного из кетона, в качестве реакционноспособного нуклеофила в анелировании по Робинсону.

Новая модификация метода анелирования по Робинсону предусматривает использование метил-1-триметилсилилвинилкетона. Реакция проходит как обычная последовательность сопряженного присоединения, альдольной конденсации и дегидратации [6]:



Роль триметилсилильной группы заключается в стабилизации карбаниона, образующегося при сопряженном присоединении. Удаление силильной группы проводят в условиях, аналогичных условиям для дегидратации, оно происходит в результате нуклеофильной атаки на атом кремния с образованием незамещенного кетона. Использование замещенного метилвинилкетона позволяет проводить реакцию анелирования в апротонных растворителях в условиях, когда отсутствует равновесие между изомерными енолятами. Поэтому анелированием несимметричных ке-

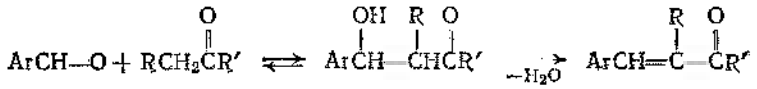
тонов можно управлять, применяя специфические еноляты, генерируемые методами, описанными в гл. 1.



(69%)

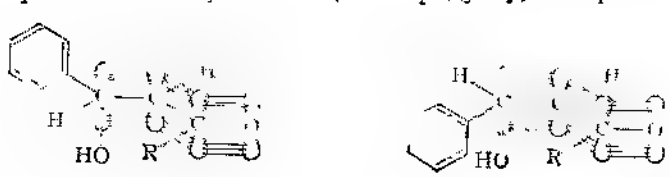
Возможны реакции альдольной конденсации между двумя различными карбонильными соединениями. Однако для того, чтобы они были препаративно полезны, реакция должна быть селективной, т. е. один компонент должен быть склонен выполнять роль нуклеофильного агента, а другой — карбонильного компонента. Если эти требования селективности не удовлетворены, можно ожидать образования смеси продуктов, содержащей как продукты самоконденсации, так и оба возможных продукта смешанной конденсации.

Одним из наиболее важных случаев смешанной конденсации является взаимодействие ароматических альдегидов с алифатическими кетонами или альдегидами. Ароматические альдегиды не могут играть роль нуклеофильной частицы, так как не способны к образованию енола или енолята с потерей α-водородного атома. Дегидратация оказывается выгодной, так как приводит к образованию двойной связи, сопряженной и с карбонильной группой, и с ароматическим кольцом:



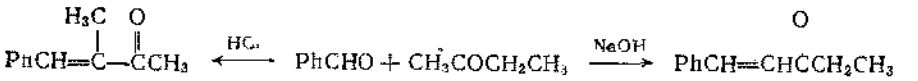
Известно много примеров реакций конденсации ароматических альдегидов, катализуемых как кислотой, так и основанием. К этому типу смешанной альдольной конденсации относится *конденсация Кляйзена — Шмидта*. Несколько случаев из сотен известных примеров этой реакции приведено на схеме 2.1 (реакции 7—10).

При катализуемой основанием конденсации ароматических альдегидов с метилкетонами наблюдается сильная тенденция к образованию соединений, имеющих *транс*-конфигурацию. Эта стереоселективность прослеживается на стадии дегидратации. Переходные состояния для катализуемой основанием дегидратации в конденсации Кляйзена — Шмидта, приводящие к *цис*- или *транс*-продукту, изображены ниже:

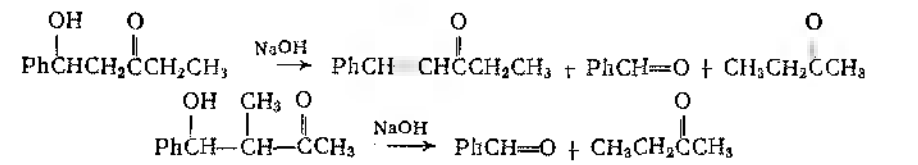


В момент элиминирования заместители при С-2 и С-3 располагаются копланарно. Стерическое сжатие, возникающее между фенилом и R-группой кетона, увеличивает энергию переходного состояния, приводящего к *цис*-продукту, поэтому преимущественно образуется *транс*-продукт.

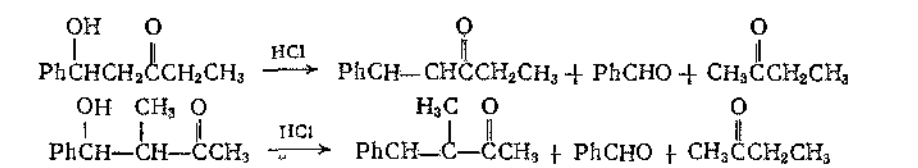
Дополнительное понимание факторов, управляющих структурой продукта, дало исследование конденсации бутанона 2 с бензальдегидом по Кляйзену — Шмидту [8]:



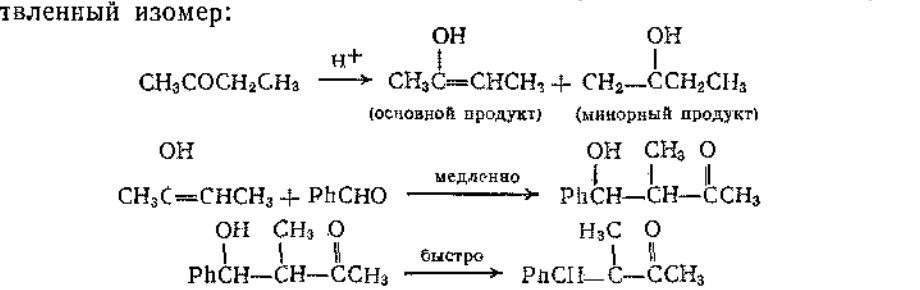
Это исследование показывает, как соотношение относительных скоростей различных стадий реакции определяет природу продукта. При катализе основанием бензальдегид реагирует с бутаноном-2 по метильной группе, в условиях кислотного катализа реакционным центром становится метиленовая группа. Условия реакции не позволяют выделить промежуточно образующиеся кетолы, так как лимитирующей скорость является стадия присоединения, однако эти соединения получены иным путем. Их свойства иллюстрируют следующие уравнения:



Эти результаты доказывают, что для разветвленного изомера катализуемая основанием дегидратация является более медленной по сравнению со стадией ретроальдольного распада. В этом и состоит причина образования линейных продуктов в условиях основного катализа: линейный кетол оказывается единственным промежуточным продуктом присоединения. При обработке кислотой каждого из промежуточных продуктов наряду с некоторым количеством продуктов распада образуется продукт дегидратации, имеющий соответствующий углеродный скелет. В условиях кислотного катализа каждое промежуточное соединение способно дегидратироваться.



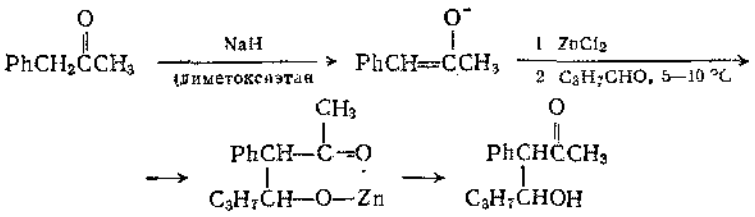
При кислотном катализе присоединение является стадией, определяющей скорость реакции, и относительные количества продуктов дегидратации определяются количеством образующихся промежуточных продуктов. Преимущественно образуется более замещенный енол, и поэтому основным продуктом катализуемой кислотой реакции оказывается разветвленный изомер:



Структура конечного продукта в любой системе реакций зависит от констант скоростей отдельных реакций. Конденсация метилкетонов с ароматическими альдегидами обычно происходит по схеме, наблюдаемой для бутанона-2, при основном катализе продукт конденсации имеет пре-

имущественно линейное строение, тогда как кислотный катализ благоприятствует образованию разветвленного продукта.

Оказалось возможным направленно провести смешанную альдольную конденсацию, которая обычно приводит к смеси с преобладанием продуктов, образующихся из енолята одного из двух карбонильных соединений. Если стадия присоединения протекает быстрее, чем перенос протона между енолятом и карбонильным акцептором, образуется лишь один продукт. Так как альдольная реакция обратима, то для предотвращения обратного процесса необходимо улавливать аддукт. Достигается *это добавлением к реакционной смеси* $ZnCl_2$, *с которым образуется* устойчивый хелат. Например, при селективной конденсации фенилацетона с масляным альдегидом достигнут выход 54%.



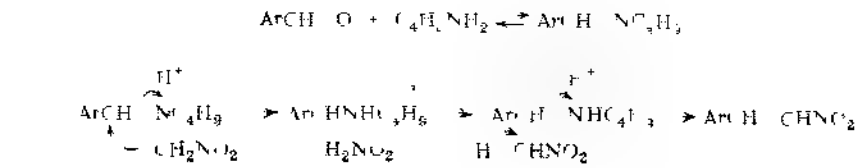
Конфигурацию основного продукта альдольной конденсации можно предсказать при рассмотрении структуры цинкового хелата. Основным продуктом является такой, которому соответствует максимальное число экваториальных заместителей в хелатном цикле [9].

Разработан также способ смешанных конденсаций, в которых нуклеофильный енолят получают из сложных эфиров. Для образования енолята обычно применяют очень сильные основания. Например, литиевый енолят этилацетата образуется при использовании в качестве основания *бис(триметилсилил)амида лития Конденсация с карбонильными* соединениями протекает легко (реакция 13 схемы 2.1) без видимых осложнений, вызываемых реакцией переноса протона между енолятом эфира и карбонильным соединением. К карбонильным соединениям могут также присоединяться дилитиевые соли карбоновых кислот (реакция 14 схемы 2.1).

2.2. РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ

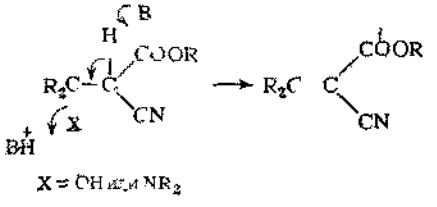
Вариантом формальной схемы альдольной конденсации является ряд реакций, используемых в препаративных целях. Важную группу составляют реакции, в которых происходят превращения, совершенно аналогичные альдольной конденсации, однако очень эффективно катализуемые аминами или буферными системами, *содержащими амины* и соответствующие сопряженные кислоты Эти катализуемые аминами реакции часто называют *конденсацией Кнёвенагеля* [10].

В некоторых случаях установлено, что амины играют не просто роль оснований, а участвуют в предварительной реакции с карбонильными соединениями. Такой механизм конденсации ароматических альдегидов с нитрометаном подтвержден данными кинетических исследований [11]. Тот факт, что амины играют роль не просто основных катализаторов, подтверждается тем, что такие конденсации часто катализуются очень эффективно смесью амина со слабой кислотой



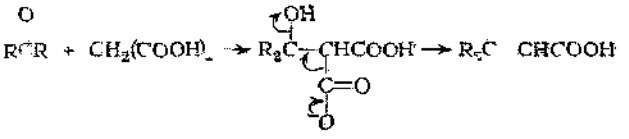
Для выяснения механизма выполнено несколько исследований, однако не доказано, что имины и иминиевые интермедиаты участвуют во всех катализуемых амином конденсациях.

Для препаративных целей применяют главным образом конденсации кетонов и альдегидов с легко енолизующимися соединениями, содержащими две активирующие группы, например с эфирами малоновой и циануксусной кислот [12]. Продуктом реакции обычно является дегидратированное соединение, насыщенные промежуточные соединения образуются только в очень мягких условиях. Эффективными нуклеофильными субстратами являются также нитроалканы. При наличии одной сильной электроноакцепторной нитрогруппы α-водородные атомы достаточно активированы для образования в слабо основных средах нуклеофильного нитронатного аниона. Относительно высокая кислотность протона в потенциальном нуклеофиле важна по двум причинам. Во-первых, только в этом случае слабые основания, например амины, могут создать достаточную для реакции концентрацию енолята, не вызывая при этом депротонировании кетона или альдегида. Тем самым сводится к минимуму самоконденсация карбонильного компонента. Во-вторых, высокая кислотность протона облегчает протекание стадии элиминирования, что приводит к завершению конденсации.

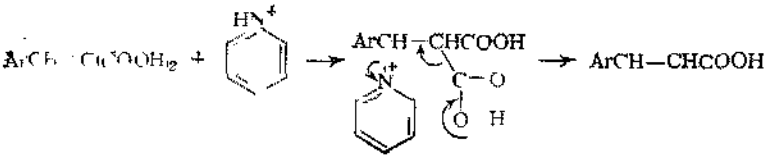


X = OH или NR_2

Родственной модификацией реакции является применение в качестве потенциальных нуклеофилов не эфиров циануксусной или малоновой кислот, а самих кислот. Механизм стадии присоединения при этом аналогичен ранее обсуждавшимся случаям. Однако образующиеся интермедиаты склонны к декарбоксилированию. Во многих случаях стадии декарбоксилирования и элиминирования протекают как один согласованный процесс [13]:



Многие из реакций конденсации, сопровождающихся декарбоксилированием, проводят в пиридине, при этом пиридиниевый ион катализует декарбоксилирование арилиденмалоновых кислот [14] Альтернативный механизм, по которому может происходить декарбоксилирование, представлен ниже.

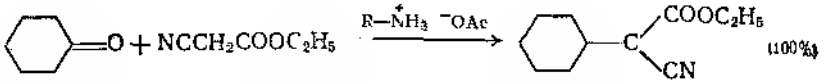


Несколько примеров реакций конденсации типа реакции Кнёвенагеля приведено на схеме 2.3.

СХЕМА 23. КАТАЛИЗУЕМЫЕ АМИНАМИ КОНДЕНСАЦИИ ТИПА РЕАКЦИИ КНЁВЕНАГЕЛЯ

(1) [14а] $CH_3CH_2CH_2CHO + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{\text{пиперидин}}$

$\longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH{=}C(COCH_3)(COOC_2H_5)$ (61%)

(2) [14б] 

R – ион ионообменной смолы

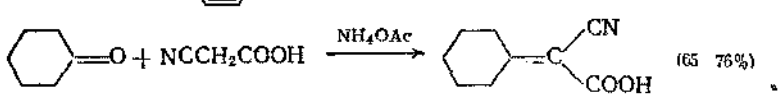
(3) [14в] $C_2H_5COCH_3 + NCCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{\beta\text{-аланин}} C_2H_5C(CH_3){=}C(CN)(COOC_2H_5)$ (81–87%)

(4) [14г] $CH_3(CH_2)_3CH(CH_2CH_3){=}O + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[RCOOH]{\text{пиперидин,}}$

$\longrightarrow CH_3(CH_2)_3CH(CH_2CH_3){=}C(COOC_2H_5)_2$ (87%)

(5) [14д] $(CH_3)_2N\text{–}C_6H_4\text{–}CHO + CH_3NO_2 \xrightarrow{C_5H_{11}NH_2}$

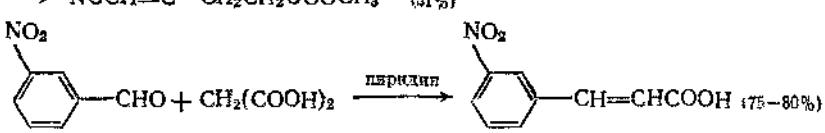
$\longrightarrow (CH_3)_2N\text{–}C_6H_4\text{–}CH{=}CHNO_2$ (83%)

(6) [14е] 

(7) [14ж] $PhCHO + CH_3CH_2CH(COOH)_2 \xrightarrow{\text{пиридин}} PhCH{=}C(COOH)(C_2H_5)$ (60%)

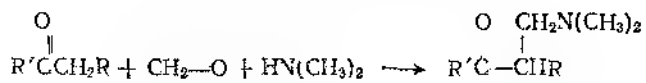
(8) [14з] $CH_3OOCCH_2CH_2COCH_3 + NCCH_2COOH \xrightarrow{NH_4OAc}$

$\longrightarrow NCCH{=}C(CH_3)\text{–}CH_2CH_2COOCH_3$ (51%)

(9) [14и] 

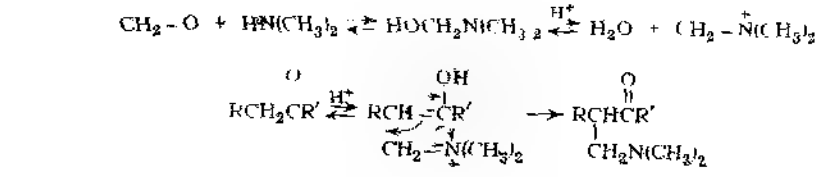
2.3. РЕАКЦИЯ МАННИХА

Реакция Манниха очень близко связана с конденсацией Кнёвенагеля, в которой участвуют иминиевые интермедиаты. Это реакция, протекающая в *слабо кислой* среде, приводит к *α-алкилированию кетонов* и альдегидов диалкиламинометильными группами:

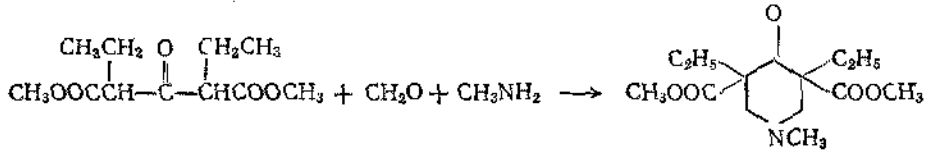


Электрофильной частицей является иминиевый ион, образующийся из амина и формальдегида. Реакция является достаточно общей для аль-

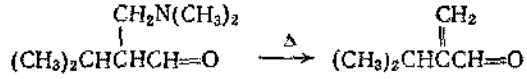
дегидов и кетонов, имеющих по крайней мере один способный к енолизации атом водорода.



Для препаративных целей реакция ограничивается применением вторичных аминов, так как с первичными аминами основным становится процесс диалкилирования. Однако реакция диалкилирования может успешно использоваться в некоторых реакциях циклообразования, например [15]:



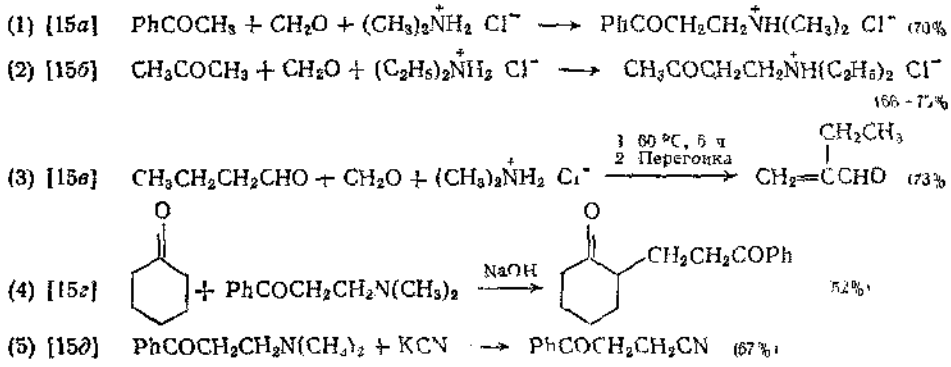
Значимость реакции Манниха базируется на возможности использования образующихся аминокетонов для дальнейших синтезов. При термическом разложении таких аминов или полученных из них четвертичных солей образуются α-метиленкарбонильные соединения, например [16]:



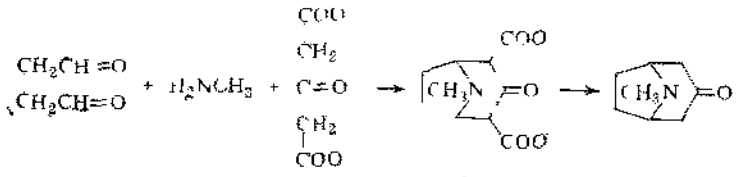
Особенно легко происходит разложение четвертичных солей; их можно применять в качестве источника образующихся непосредственно в ходе реакции α,β-ненасыщенных карбонильных соединений, например в присоединении по Михаэлю (гл. 1), гидроборировании (гл. 3). Примеры реакций присоединения по Михаэлю с промежуточным образованием α,β-ненасыщенных соединений приведены на схеме 2.4 (реакции 4, 5).

Реакция Манниха, или близкие к ней по механизму превращения, играет важную роль при синтезе многих азотсодержащих соединений в природе. Реакцию Манниха используют при полном синтезе природных соединений, в особенности путями, родственными биосинтезу, т. е. в синтезах *биогенетического типа*. Первым примером такого использова-

СХЕМА 2.4. СИНТЕЗЫ И ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВАНИЙ МАННИХА

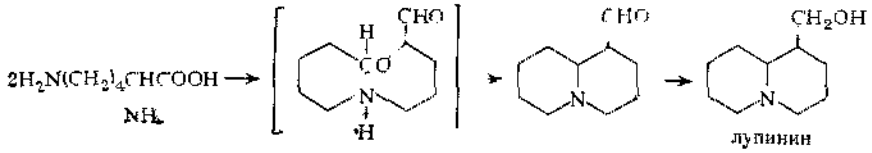


ния реакции Манниха был успешный синтез тропинона — производного алкалоида тропина, осуществленный в 1917 г. Р Робинсоном [17]:



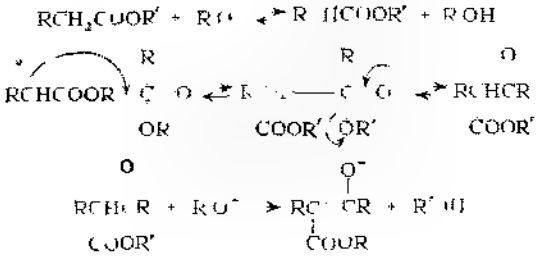
Современные биосинтетические исследования дали обширную информацию о путях биосинтеза алкалоидов; многие алкалоиды были успешно синтезированы аналогично тому, как это обычно происходит в природе. В качестве примера участия реакции Манниха в биосинтезе можно привести биосинтез лупиновых алкалоидов. На схеме 2 5 изображен биосинтез этой алкалоидной системы из аминокислоты лизина.

СХЕМА 2 5. РЕАКЦИЯ МАННИХА В БИОСИНТЕЗЕ ЛУПИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ



2.4. АЦИЛИРОВАНИЕ ПО НУКЛЕОФИЛЬНОМУ УГЛЕРОДНОМУ АТОМУ

Ацилирование енолят-анионов и других нуклеофильных углеродных частиц происходит путем присоединения к карбонильной группе с последующим элиминированием одного из карбонильных заместителей. Классическим примером реакций этого типа является катализуемая основанием самоконденсация сложных эфиров [18]:



Все стадии за исключением последней, легко обратимы Наличие двух электроноакцепторных заместителей придает достаточно кислый характер продукту конденсации по сравнению с алкоксид-ионом, поэтому конечная стадия практически необратима, и при использовании по крайней мере 1 моль основного «катализатора» реакция доходит до конца. При практическом осуществлении реакции для предотвращения образования смеси продуктов за счет переэтерификации алкоксиды, используемые в качестве катализатора, должны быть получены из того же спирта; который использовался при получении сложного эфира α-Дизамещенные эфиры не вступают в конденсацию при использовании в качестве катализаторов алкоксид ионов, так как в этих соединениях

Межмолекулярные сложноэфирные конденсации

(1) [18а] $CH_3(CH_2)_3COOC_2H_5 \xrightarrow{NaOEt} CH_3(CH_2)_3COCHCOOC_2H_5$ (77%)

(2) [18б] $CH_3CH_2CHCOOC_2H_5 \xrightarrow{Ph_3C^-\ Na^+} CH_3CH_2CHC(=O)CCOOC_2H_5$ (63%)

Циклизация диэфиров

(3) [18в] $C_2H_5OOC(CH_2)_4COOC_2H_5 \xrightarrow{Na,\ толуол}$ (74–81%)

(4) [18г] $CH_3N(CH_2CH_2COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[2.\ HCl]{1\ NaOEt,\ бензол}$ (71%)

(5) [17д] $C_2H_5OOCCH_2CH_2CH(COOC_2H_5)CHCH_3 \xrightarrow{NaH}$ (92%)

(6) [18е] $\xrightarrow{NaH}$ (21%)

(7) [18ж] $\xrightarrow[разбавленный\ раствор]{[(CH_3)_3Si]_2NNa}$ (77%)

Смешанные сложноэфирные конденсации

(8) [18з] $(CH_2COOC_2H_5)_2 + (COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{NaOEt} C_2H_5OOCCH_2CH(COOC_2H_5)COCOOC_2H_5$

(9) [18и] $+ CH_3(CH_2)_2COOC_2H_5 \xrightarrow{NaH}$ (68%)

(10) [18к] $C_{17}H_{35}COOC_2H_5 + (COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{NaOEt} C_{15}H_{33}CH(COOC_2H_5)COOC_2H_5$ (68–71%)

(11) [18л] $PhCOOC_2H_5 + CH_3CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{(изо\ Pr)_2NMgBr} PhCOCH(CH_3)COOC_2H_5$ (51%)

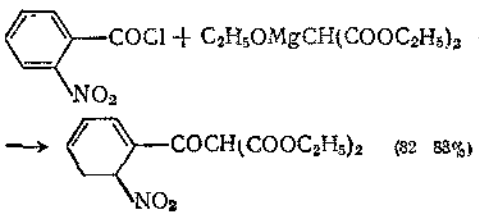
Продолжение схемы 2.6

Ацилирование ангидридами и ацилгалогенидами

(12) [18*м*] $PhCOCOOC_2H_5 + C_2H_5OMgCH(COOC_2H_5)_2 \longrightarrow PhCOCH(COOC_2H_5)_2$ (68–75%)

(13) [18*н*] $CH_3C(O^-)=CHCOOC_2H_5 + PhCOCl \longrightarrow \left[PhC(=O)-\dot{C}(COCH_3)COOC_2H_5\right] \longrightarrow$

$\longrightarrow PhCOCH_2COOC_2H_5$ (68–71%)

(14) [18*о*] 

(82–83%)

(15) [18*п*] $CH_3C(O^-)=CHCOOC_2H_5 + ClC(=O)(CH_2)_3COOC_2H_5 \longrightarrow$

$\longrightarrow C_2H_5OOC(CH_2)_3C(=O)-CH(COCH_3)COOC_2H_5$ (61–66%)

(16) [18*р*] $CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow{R_2NLi} LiCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[-78\ ^\circ C]{(CH_3)_3CCOCl}$

$\longrightarrow (CH_3)_3CC(=O)CH_2COOC_2H_5$ (70%)

не может происходить конечный необратимый перенос протона. Преодолеть это ограничение можно применением очень сильных оснований, которые достаточно полно превращают исходный сложный эфир в его енолят. Для этой цели используют, например, трифенилметилнатрий (реакция 2 схемы 2.6).

Внутримолекулярный вариант сложноэфирной конденсации часто называют *конденсацией Дикмана* [19]. Эта реакция является важным методом образования пяти- и шестичленных циклов, а иногда применяется и для образования циклов большего размера (реакции 3—7 на схеме 2.6).

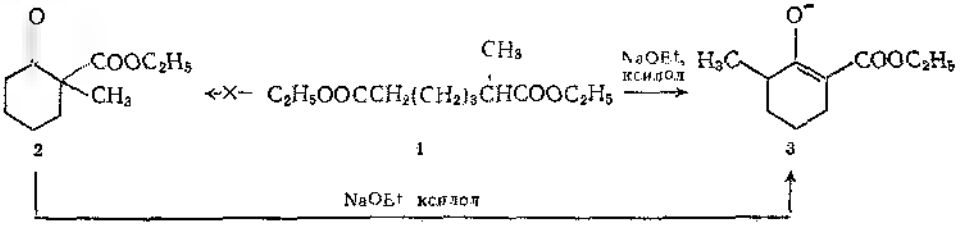
Современные исследователи часто используют в качестве каталитической системы гидрид натрия с небольшим количеством спирта. Вероятно, действующим катализатором на самом деле является алкоголят натрия, образующийся при взаимодействии гидрида натрия с выделяющимся в результате конденсации спиртом:

$$R'OH + NaH \longrightarrow R'ONa + H_2$$

Несомненно, что алкоголят натрия является действующим катализатором в реакциях, в которых присутствует металлический натрий. В этом случае алкоголят образуется при реакции между металлическим натрием и освобождающимся в ходе конденсации спиртом.

Движущей силой реакции является образование устойчивой енолятной системы. Так как реакция обратима, то она контролируется термодинамически, и, если возможно образование более одного енолята, будет образовываться продукт, полученный из более устойчивого енолята.

Примером является циклизация диэфира (1) [20] При этом образуется только соединение (3), поскольку вещество (2) не может образовывать устойчивый енолят. Если синтезированное другим путем вещество (2) поместить в условия, в которых обычно проходит циклизация, оно изомеризуется в (3) по механизму обратимой конденсации

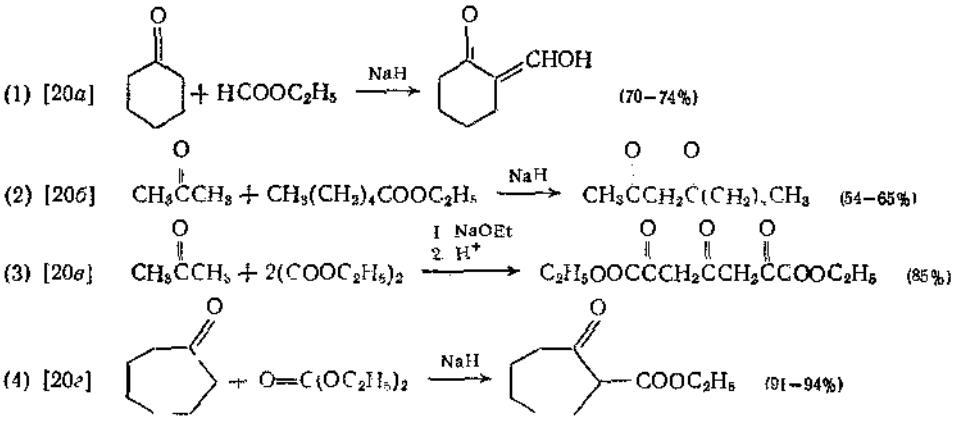


Успешное проведение реакции смешанной конденсации сложных эфиров зависит от тех же ограничений, которые отмечались при рассмотрении смешанных альдольных конденсаций Одно карбонильное соединение должно преимущественно выступать в роли акцептора, другое — в качестве нуклеофила. Для предотвращения самоконденсации алифатических сложных эфиров карбонильный акцептор должен обладать повышенной электрофильностью Обычно используют эфиры ароматических кислот, формиаты и оксалаты. В каждом из них содержатся группировки, действующие как акцептор электронов на алкильные группы, и отсутствуют способные к енолизации водородные атомы Поэтому они являются хорошими электрофилами, однако не могут действовать в качестве нуклеофилов. Некоторые примеры представлены в схеме 2.6 (реакции 8—11).

На примере получения диэтилбензоилмалоната (реакция 12) продемонстрировано использование ангидридов кислот, которые являются гораздо более реакционноспособными ацилирующими агентами, чем сложные эфиры Реакцию нужно проводить в растворителях, не обладающих нуклеофильностью, чтобы предотвратить конкурирующий с нужной реакцией сольволиз ангидрида Другим препятствием при использовании в реакциях с енолятами высокоактивных ацилирующих агентов, таких как ангидриды и галогенангидриды кислот, является то, что основной реакцией может стать О-ацилирование. Подходящим субстратом в таких случаях оказалась магниевая соль диэтилмалоната (реакции 12 и 14) отчасти из-за ее растворимости в растворителях, не обладающих нуклеофильностью, например в эфире.

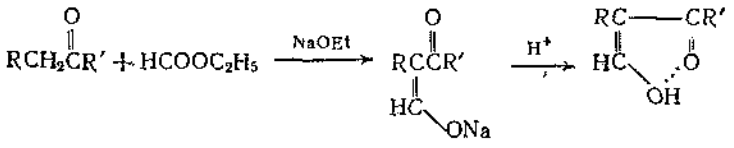
Успешному ацилированию литиевых енолятов ацилхлоридами (реакция 16) способствуют низкие температуры.

СХЕМА 2.7. АЦИЛИРОВАНИЕ КЕТОНОВ СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ

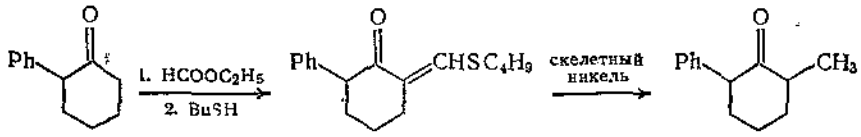


Ацилирование полученных из кетонов енолятов сложными эфирами представляет собой важный метод повышения реакционной способности и селективности в синтетических преобразованиях кетонов. Некоторые характерные примеры даны на схеме 2.7.

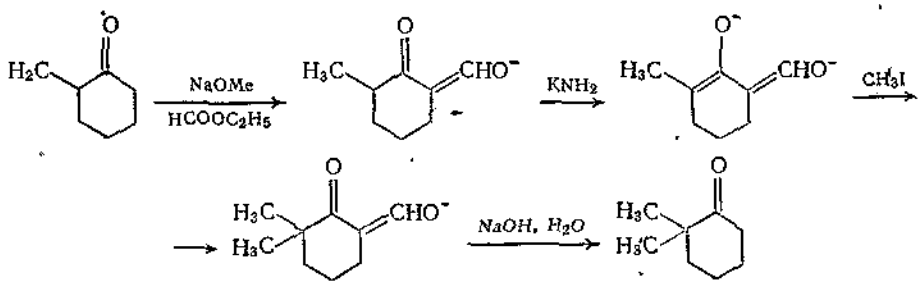
Наиболее общим примером реакций такого типа является формилирование енолятов кетонов под действием эфиров муравьиной кислоты:



В образующихся при подкислении β-кетоальдегидах формильная группа сильно енолизована, поэтому данные соединения часто называют *гидроксиметиленпроизводными*. Образование продукта контролируется термодинамически; поэтому из несимметричных кетонов получается главным образом тот продукт, который обладает большей относительной устойчивостью. Полученные гидроксиметиленовые соединения находят разнообразное синтетическое применение. Гидроксиметиленовая группа может быть превращена в метильную при взаимодействии с тиолом и последующем восстановлении [21]:



Восстановление натриевых енолятов гидроксиметиленкетонов алюмогидридом лития приводит к гидроксиметилкетонам [22]. Разработана последовательность реакций для проведения алкилирования по тому месту, в котором уже присутствует заместитель. Эта последовательность реакций включает дианионный интермедиат [23]:



Если необходимо провести алкилирование несимметричного кетона в то место, куда предпочтительно проходит ацилирование, то можно непосредственно алкилировать гидроксиметиленовое производное. Конденсация с этилкарбонатом или диэтилоксалатом перед алкилированием также может быть использована для увеличения реакционной способности α-положения кетона. Образующиеся β-кетоэфиры легко алкилируются с помощью методов, описанных в предыдущей главе.

β-Кетосульфоксиды представляют собой другой класс синтетических интермедиатов; их получают ацилированием аниона диметилсульфоксида сложными эфирами [24]:

Формальная схема этой реакции аналогична сложноэфирной конденсации, она проходит через образование очень устойчивого карбаниона

$$4\text{-}CH_3OC_6H_4COOC_2H_5 + {}^-CH_2SOCH_3 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow 4\text{-}CH_3OC_6H_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2SOCH_3 \xrightarrow{Zn/Hg} 4\text{-}CH_3OC_6H_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \quad \{См.\ [25]\}$$

$$PhCOCH_2SOCH_3 \xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ NaH} PhCO\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HSOCH_3 \xrightarrow{Zn/Hg} PhCOCH_2CH_3 \quad \{См.\ [26]\}$$

Эти вещества находят широкое применение в синтезе, так как их можно восстановительно расщепить с удалением метилсульфенильного заместителя. Таким образом, двухстадийный процесс, включающий конденсацию и восстановление, позволяет превращать сложные эфиры в метилкетоны. Если включить еще стадию алкилирования, можно получить более сложные кетоны. В аналогичной последовательности реакций может быть использован диметилсульфон [27]:

$$CH_3(CH_2)_4COOC_2H_5 + {}^-CH_2SO_2CH_3 \longrightarrow CH_3(CH_2)_4COCH_2SO_2CH_3 \xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ NaH}$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HSO_2CH_3 \xrightarrow{Zn/Hg} CH_3(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_3$$

Рассел и сотр. [25] разработали ряд других синтетических методик, которые основаны на склонности β-кетосульфоксидов перегруппировываться при действии кислот [25]:

$$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2SOCH_3 \xrightarrow{H^+} R\overset{\overset{O}{\|}}{C}\overset{\overset{OH}{|}}{C}HSCH_3$$

Продукты перегруппировки далее можно превратить в соединения с различными функциональными группами на двух терминальных углеродных атомах. Это могут быть различные комбинации гидроксильного и карбонильного состояний окисления, например кетоальдегиды, гидроксиальдегиды, гликоли и кетоэфиры [25, 28].

2.5. РЕАКЦИЯ ВИТТИГА

Важными группами нуклеофильных углеродных частиц являются илиды фосфора и серы. Илид — это молекула, в мезомерном состоянии которой участвует структура с противоположными зарядами на соседних атомах, имеющих октеты электронов. Хотя это определение достаточно широко и охватывает ряд классов соединений, мы ограничимся в дальнейшем илидами, у которых отрицательный заряд находится на атоме углерода. Значение илидов в синтезе особенно велико в том случае, когда положительно заряженным атомом является элемент второго периода, например фосфор или сера.

Илиды фосфора обычно являются устойчивыми, хотя и очень реакционноспособными соединениями. Они могут быть изображены с помощью двух граничных структур, которые иногда называют *илидной* и *иленовой* формами. Используя в качестве примера $(CH_3)_3PCH_2$ (метилид триметилфосфония), эти две формы можно иллюстрировать следующим образом:

$$\underset{\text{илид}}{(CH_3)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}H_2} \longleftrightarrow \underset{\text{илен}}{(CH_3)_3P{=}CH_2}$$

Устойчивость илидов фосфора объясняется резонансом двух структур, причем в иленовой форме реализуется подача электронов на 3*d*-орбитали фосфора. Однако недавние тщательные исследования метилида

триметилфосфония с помощью ^1H-, ^{13}C- и ^{31}P-ЯМР-спектроскопии больше согласуются со структурой диполярного илида, имеющего sp^2-гибридизованный атом углерода и sp^3-гибридизованный атом фосфора с незначительным вкладом иленовой структуры [29].

Самым простым способом получения илидов фосфора является депротонирование фосфониевых солей сильными основаниями. Соли фосфония в свою очередь получают взаимодействием триалкил- или триарилфосфинов с алкилгалогенидами:

$$R_3P + R'CH_2X \longrightarrow R_3\overset{+}{P}CH_2R'\ X^-$$

$$X = I,\ Br,\ Cl \text{ и т. д.}$$

$$R_3\overset{+}{P}CH_2R' \xrightarrow{\text{основание}} R_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}HR'$$

Хотя илиды были известны в течение многих лет, возможность их использования в синтезе не была оценена до тех пор, пока Г. Виттиг с сотрудниками университета в Гейдельберге не разработали их применение в синтезе олефинов [30]. Реакция илида фосфора с кетоном или альдегидом дает возможность введения углерод-углеродной двойной связи вместо углерод-кислородной двойной связи, как показано ниже:

$$R_3\overset{+}{P}-\overset{-}{C}R'_2 + R''_2C{=}O \longrightarrow R''_2\overset{\overset{-}{O}}{\underset{|}{C}}-\overset{\overset{+}{P}R_3}{\underset{|}{C}}R'_2 \longrightarrow R''_2C{=}CR'_2 + R_3P{=}O$$

Обычно предлагаемый механизм включает нуклеофильное присоединение углеродного атома илида к карбонильной группе с образованием диполярного интермедиата (бетаина) и последующее элиминирование фосфиноксида. Элиминирование может быть согласованным процессом или происходить через четырехчленный дигидрооксафосфетановый интермедиат [31]. Предполагают также, что дигидрооксафосфетановый интермедиат может образовываться непосредственно (без образования промежуточного бетаина) в результате процесса циклоприсоединения [32].

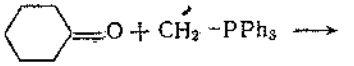
Кислотность алкилфосфониевых солей очень мала. Отрыв протона обычно проводят литийорганическими реагентами или диметилсульфоксид-анионом. Образующиеся илиды очень реакционноспособны. β-Кетофосфониевые соли обладают значительно большей кислотностью, и илиды возникают под действием более слабых оснований. Получающиеся илиды стабилизованы енолятным резонансом

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{-}{C}H-\overset{+}{P}R'_3 \longleftrightarrow R\overset{O^-}{\overset{|}{C}}{=}CH-\overset{+}{P}R'_3 \longleftrightarrow R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH{=}PR'_3$$

и значительно менее реакционноспособны. Для проведения их реакции с кетонами часто необходимы жесткие условия. Модификации реакции Виттига, *которые рассмотрены ниже, часто более удобны для синтеза* олефинов, содержащих электроноакцепторные заместители.

Реакция Виттига в ее первоначальной форме не отличается высокой стереоселективностью. Известны примеры преобладания как *цис*-, так и *транс*-изомеров (см., например, реакции 2 и 3 на схеме 2.8) [33]. Была исследована зависимость отношения изомеров от условий реакции, однако условия, при которых наблюдалась бы высокая стереоселективность, разработаны не были [34]. Факторы, определяющие конфигурацию образующегося олефина, можно рассмотреть в свете ранее обсуждавшегося механизма. Поскольку завершающее реакцию элиминирование идет через четырехцентровое переходное состояние, отщепление идет по *син*-схеме. Таким образом, стереохимия образующегося бетаинового интермедиата сохраняется в переходном состоянии при

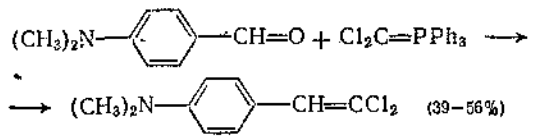
СХЕМА 2.8. РЕАКЦИЯ ВИТТИГА И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

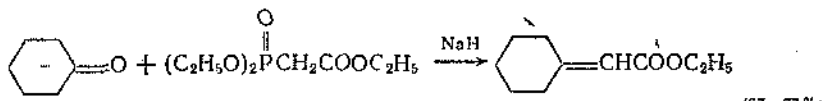
(1) [32*а*]  (35–40%)

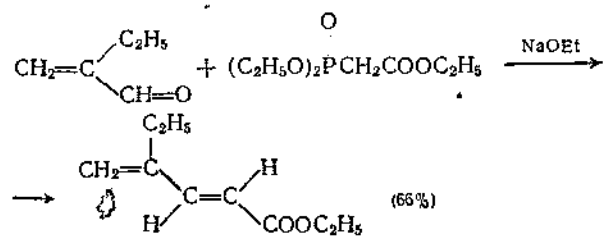
(2) [32*б*] $PhCH{=}O + PhCH{=}PPh_3 \longrightarrow PhCH{-}CHPh$ (70% *транс*-, 30% *цис*-)

(3) [32*в*] $PhCH{=}O + CH_3CH{=}PPh_3 \longrightarrow PhCH{=}CHCH_3$ (13% *транс*-, 87% *цис*-)

(4) [32*г*] $PhCH{=}O + PhCH{=}CH{-}CH_2\overset{+}{P}Ph_3 \xrightarrow{LiOEt} PhCH{=}CH{-}CH{=}CHPh$ (60–67%)

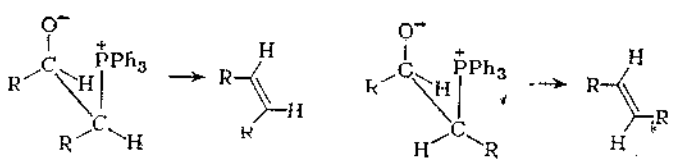
(5) [32*д*]  (39–56%)

(6) [32*е*]  (67–77%)

(7) [32*ж*]  (66%)

(8) [32*з*] (94%)

элиминировании и определяет геометрию олефина. *цис*-Олефин образуется из *эритро*-бетаина (4), а *транс*-олефин — из *трео*-изомера (5):



4 5

Из этого следует, что когда элиминирование трифенилфосфиноксида происходит быстрее, чем обратное присоединение, то конфигурация олефина определяется относительными скоростями образования бетаинов. Обычно эта стадия не отличается высокой стереоселективностью, и поэтому образуется смесь олефинов. Если образование бетаина является быстрым обратимым процессом, в равновесии находятся два бетаина. В этом случае конфигурация олефина определяется относительными скоростями разложения бетаинов.

Приближенные энергетические профили реакций для указанных лимитирующих стадий показаны на рис. 2.1. Когда бетаины находятся в равновесии, обычно преимущественно образуется *транс*-олефин. Это объясняется относительной устойчивостью *цис*- и *транс*-олефинов. Стерические отталкивания, с которыми связана меньшая устойчивость *цис*-олефина, начинают проявляться уже в переходном состоянии при элиминировании; поэтому переходное состояние, приводящее к *цис*-олефину, имеет более высокую энергию, чем состояние, приводящее к *транс*-олефину. Очень высокое отношение *транс*- : *цис*-изомеров характерно для илидов фосфора, содержащих электроноакцепторные заместители, например карбалкокси- и ацильные группы. Это связано

с тем, что более устойчивые илиды могут относительно легко вновь образовываться в результате обратимого присоединения. Большое количество *транс*-формы может быть частично также следствием пониженной электронной плотности на атоме кислорода, в результате чего разложение илида происходит относительно медленно. Дополнительным фактором, способствующим преимущественному образованию

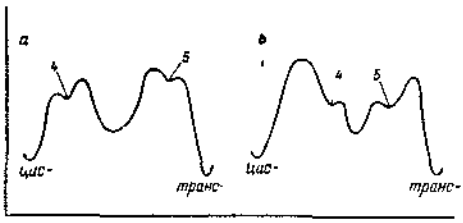
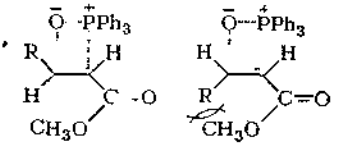


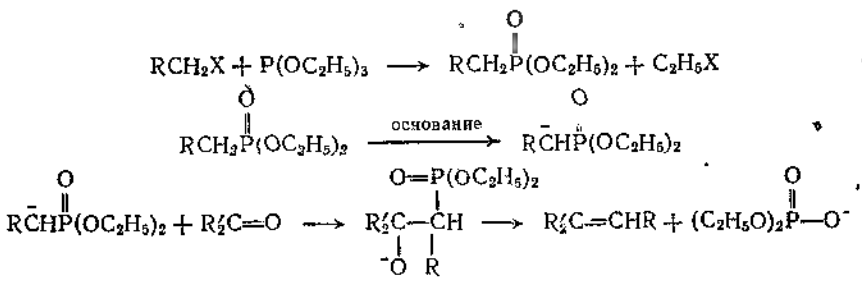
Рис. 2.1. Стереохимия реакции Виттига как функция энергетического профиля реакции.

а — разложение бетаинов происходит быстро; конфигурация продукта определяется относительными скоростями образования бетаинов, *б* — бетаины находятся в равновесии; конфигурация продукта определяется относительными скоростями разложения бетаинов.

транс-олефина, является присутствие карбонильных заместителей. В переходном состоянии, приводящем к *цис*-олефину, возникает неблагоприятное стерическое взаимодействие, нарушающее копланарность карбонильной группы и олефина. Плоское расположение, возможное в *транс*-олефине, оказывает благоприятное влияние из-за возможности делокализации электронной плотности.



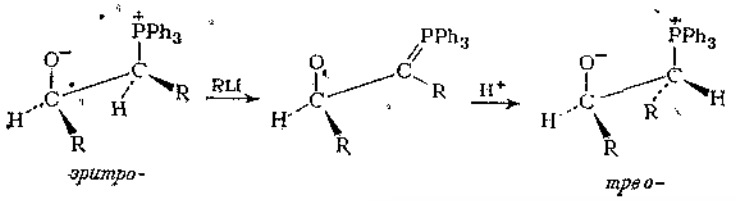
Благодаря высокой стереоселективности важна модификация реакции Виттига, в которой используют фосфонаты. Применение фосфонатов иллюстрируется следующими уравнениями:



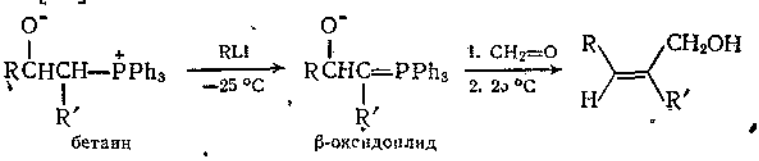
Эта модификация применима главным образом для случаев, в которых R является фенильной, ацильной или алкоксикарбонильной группой, способствующей стабилизации карбанионного центра [35]. Когда R является простой алкильной группой, реакция присоединения проходит нормально, но аддукт не способен к элиминированию [36]. Если R — электроноакцепторная группа, то в фосфонатной модификации реакции Виттига образуется преимущественно *транс*-олефин [37]. Ответственные за это факторы аналогичны тем, которые были рассмотрены при обычном методе Виттига. Стабилизованные фосфонатные карбанионы обратимо присоединяются к карбонильному соединению

и образованию *транс*-продукта благоприятствует легкость элиминирования. Примерами фосфонатной модификации метода Виттига являются реакции (6) и (7) на схеме 2 8.

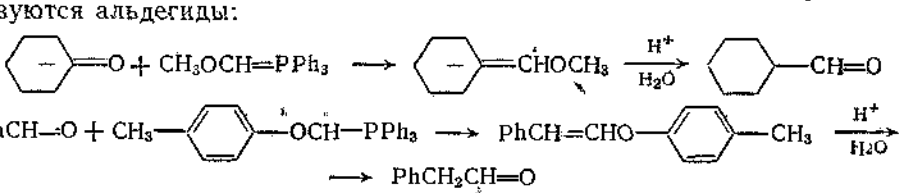
Реакции Виттига, в которых применяют алкилфосфониевые соли, также можно сделать стереоселективными. Образование бетаина проводят при низкой температуре и в присутствии галогенида лития. В этих условиях отщепление трифенилфосфиноксида от бетаина происходит медленно. Затем интермедиат вновь обрабатывают литийорганическим соединением для образования нового илида.



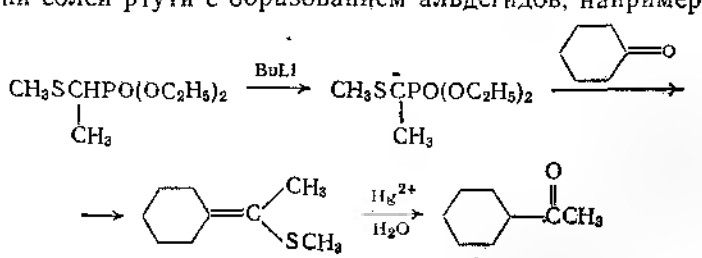
Наконец, в результате присоединения эквивалентного количества донора протонов регенерируется первоначальный илид, однако в виде более стабильного *трео*-изомера. Последующее разложение этого стереоизомера приводит к образованию олефина с отношением *транс-* : *цис*-изомеров, превышающим 95 : 5 [38]. Анион, образующийся при реакции бетаинового интермедната со второй молекулой алкиллитиевого реагента, можно подвергать и другим превращениям. В наиболее синтетически полезном методе анион обрабатывают формальдегидом. При нагревании, которое ускоряет отщепление трифенилфосфиноксида, образуются гомологи аллилового спирта. Реакция характеризуется высокой стереоселективностью и оказывается ценным методом в синтезе природных соединений [39].



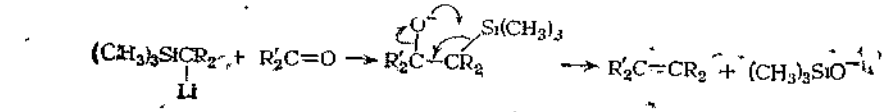
Синтетическое использование реакции Виттига расширяется применением некоторых илидов, содержащих функциональные группы. Так, метоксиметиленовое [40] и феноксиметиленовое [41] производные приводят к виниловым эфирам, при последующем гидролизе которых образуются альдегиды:



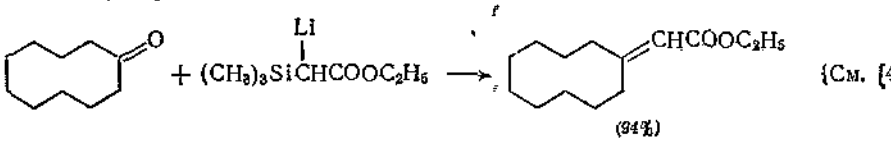
Аналогичный принцип лежит в основе использования 1-(метилтио)-алкилфосфонатов для синтеза кетонов [42]. Винилсульфиды, полученные с помощью модифицированных реакций Виттига, гидролизуют в присутствии солей ртути с образованием альдегидов, например [42]:



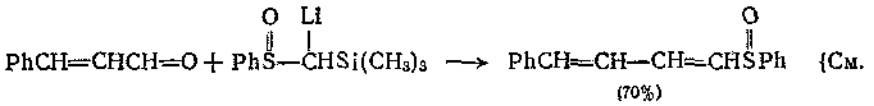
Литийорганические реагенты, содержащие α-триметилсилильные заместители, реагируют с кетонами и альдегидами (аналогично реакции Виттига) с образованием олефинов [43]. На стадии депротонирования образование анионного углеродного атома может облегчаться в присутствии кремнийсодержащего заместителя; в качестве оснований можно использовать литийорганические соединения:



Однако основная функция атома кремния состоит в создании низкоэнергетического пути для разложения интермедиата, который образуется на стадии присоединения. Реакция, в которой участвуют кремнийорганические реагенты, применялась для получения разнообразных замещенных олефинов, хотя не так широко, как реакция Виттига. α,β-Ненасыщенные сложные эфиры [44*а*] и винилсульфоксиды [44*б*] являются примерами соединений, получаемых с помощью кремнийорганических реагентов. Стабилизации карбанионного интермедиата способствуют карбоксилатные и сульфоксидные заместители:



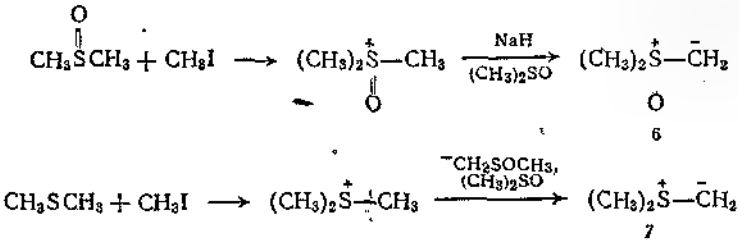
(См. [44*а*])



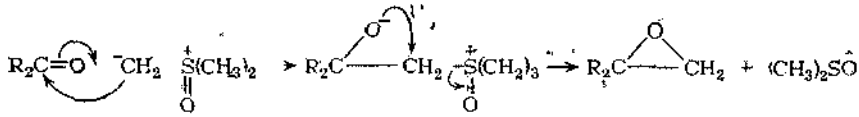
(См. [44*б*])

2.6. ИЛИДЫ СЕРЫ КАК НУКЛЕОФИЛЫ

Илиды серы в синтетическом отношении занимают по важности следующее место за илидами фосфора. Метилид диметилоксосульфония (6) и метилид диметилсульфония (7) явились первыми нашедшими широкое применение илидами серы. Получение этих соединений представлено ниже [45]:

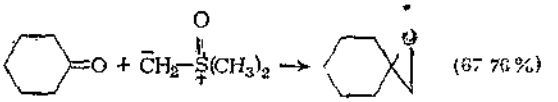


Как и в случае илидов фосфора, полагают, что *d*-орбитали серы участвуют в образовании связи, приводящей к стабилизации карбанионного центра. Метилид диметилоксосульфония при взаимодействии с несопряженными кетонами и альдегидами образует эпоксиды. Реакция протекает как карбонильное присоединение с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением:



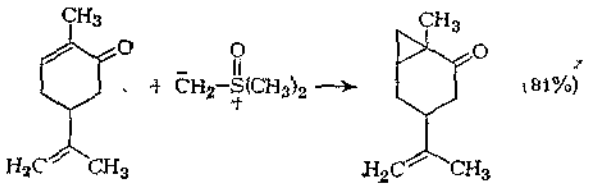
Некоторые характерные примеры приведены на схеме 2.9.

(1) [45а]



(67–76%)

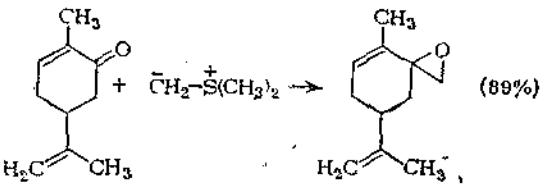
(2) [45б]



(81%)

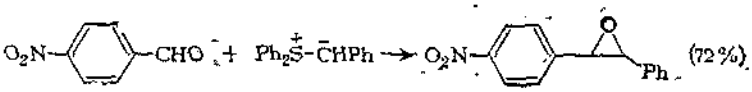
(3) [45б] $PhCH{=}O + \bar{C}H_2{-}\overset{+}{S}(CH_3)_2 \rightarrow$ (75%)

(4) [45б]



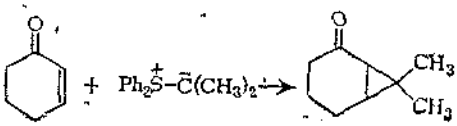
(89%)

(5) [45в]



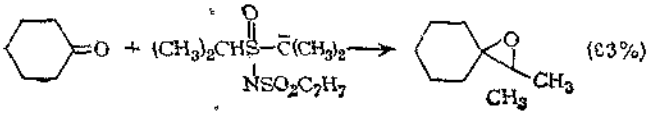
(72%)

(6) [45г]



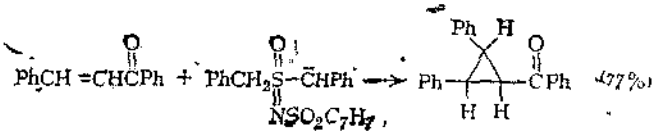
(74%)

(7) [45д]



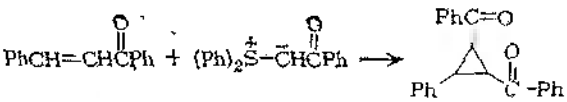
(63%)

(8) [45д]



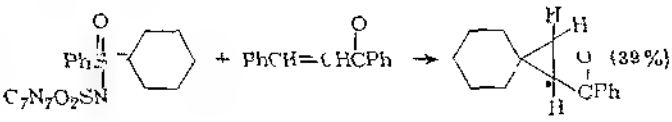
(77%)

(9) [45е]



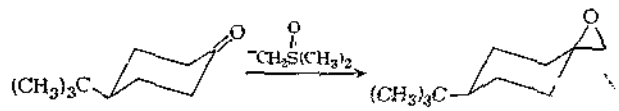
(65%)

(10) [45ж]

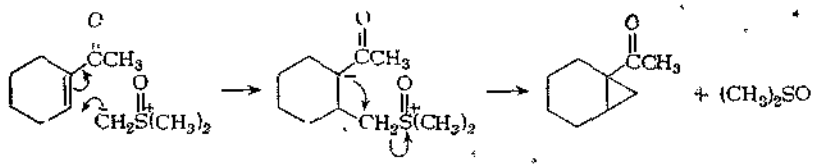


(39%)

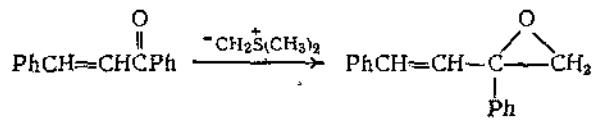
В производных циклогексана преобладает экваториальная атака:



С α,β-ненасыщенными кетонами реакция протекает как сопряженное присоединение. За стадией присоединения следует внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к замыканию циклопропанового цикла:

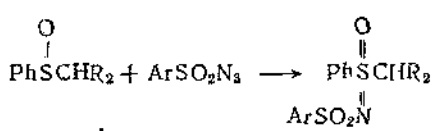


Метилид диметилсульфония образует эпоксиды при взаимодействии как с сопряженными, так и с несопряженными кетонами:

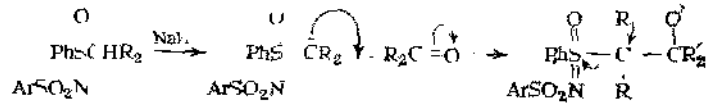


Этот илид более реакционноспособен, чем илид (6), однако менее стабилен, и во избежание разложения его необходимо сразу после образования обрабатывать карбонильным соединением. Поведение метилида диметилсульфония отлично от поведения метилида диметилоксосульфония и при реакциях с циклогексанонами: в простых циклогексанонах осуществляется преимущественно аксиальная атака [45, 46]. Противоположная стереоселективность этих двух илидов отражает их заметно различающуюся устойчивость. Полагают, что метилид диметилсульфония достаточно неустойчив для того, чтобы стадия присоединения стала необратимой. В этом случае направление присоединения к карбонильной группе определяет конфигурацию эпоксида. Для более устойчивого диметилоксосульфонийметилида присоединение может быть обратимым, в таком случае на стадии циклизации благоприятным становится образование более стабильного эпоксида [47]. Этот аргумент совпадает с тем, который рассматривался при обсуждении стереохимии реакции Виттига с устойчивыми и неустойчивыми илидами фосфония.

Расширение синтетических возможностей илидов серы для переноса как замещенных метиленовых групп, так и самой метиленовой группы, достигается модификацией заместителей, содержащих серу. На схеме 2.9 реакция (6) иллюстрирует перенос изопропилиденовой группы. Еще большие структурные вариации возможны при использовании нуклеофилов, полученых из сульфоксиминов [48]. По-видимому, наиболее перспективными реагентами являются N-*п*-толуолсульфинилсульфоксимины. Их получают взаимодействием сульфоксидов с *п*-толуолсульфонилазидами:

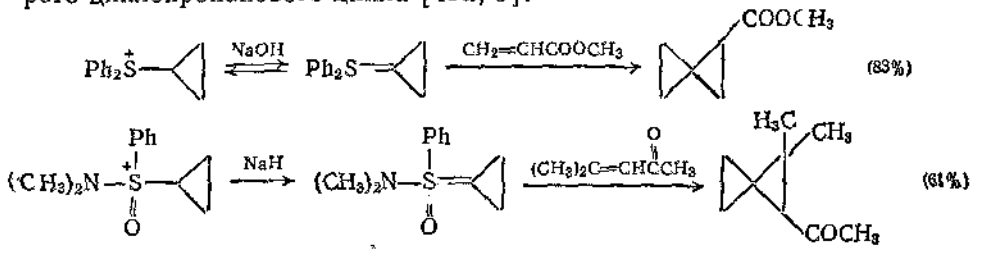


Взаимодействие с сильным основанием приводит к образованию аниона, далее реакция следует механизму, установленному для реакций илидов оксосульфония:



Из насыщенных кетонов образуются эпоксиды, тогда как сопряженные карбонильные соединения дают циклопропаны (реакции 7 и 8 на схеме 2.9).

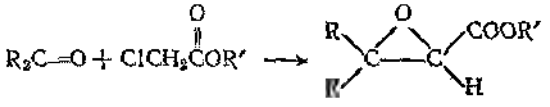
Применение илидов серы открывает путь к спиро[2, 2]пентановым системам. Циклопропильный заместитель, находящийся в соединениях серы, переносится на α,β-ненасыщенные системы с образованием второго циклопропанового цикла [49*а*, *б*]:



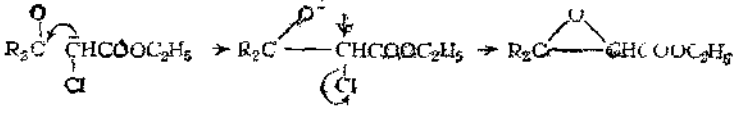
Вводимая циклическая система может содержать и большее число звеньев. Эти соединения являются промежуточными продуктами в разнообразных синтезах [49*в*].

2.7. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ С ЦИКЛИЗАЦИЕЙ

Схему нуклеофильного присоединения по карбонильной группе с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением присутствующей в нуклеофиле уходящей группы можно обнаружить в более старых синтетических методах, например в *реакции Дарзана* [50]:



Первой стадией является присоединение к карбонильному соединению енолята, полученного из α-галогенэфира. Затем алкоксидный атом кислорода нуклеофильно атакует связь углерод — галоген с образованием эпоксида.



Реакция не отличается высокой стереоселективностью, из несимметричных кетонов обычно образуется смесь изомеров [51]. Некоторые типичные примеры реакции Дарзана приведены на схеме 2.10.

Эпоксиэфиры, образующиеся при конденсации Дарзана, применяют для синтеза кетонов и альдегидов:

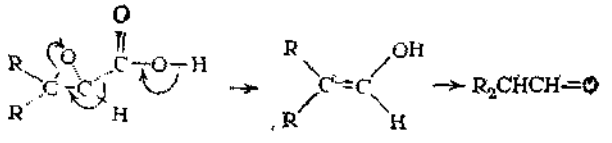
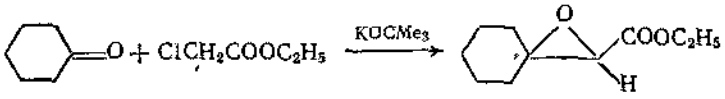
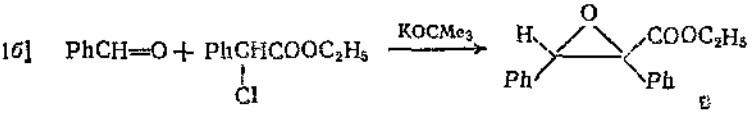


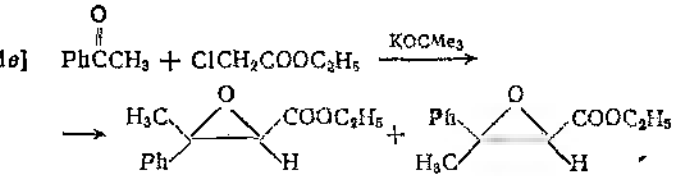
СХЕМА 2.10. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ ПО ДАРЗАНУ

(1) [51*a*] 

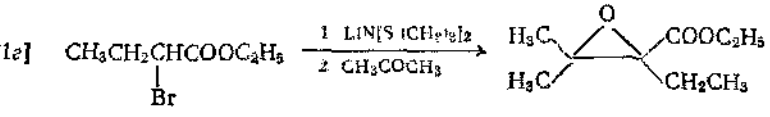
(83–95%)

(2) [51*б*] 

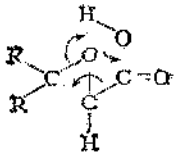
(75%)

(3) [51*в*] 

(62%, смесь изомеров состава 1 : 1)

(4) [51*г*] 

Образующиеся при гидролизе эфиров кислоты термически декарбоксилируются с образованием карбонильного соединения. Обычно это рассматривают как согласованный процесс, протекающий через показанное ниже бициклическое переходное состояние:



ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

Д К Айрис. Карбанионы в органическом синтезе Пер с англ /Под ред И С. Эфроса. Л, Химия, 1969. 208 с.

АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ

A T Nielsen, W. J. Houlihan, Org. React. **16**, 1 (1968).

РЕАКЦИЯ МАННИХА

F F. Blicke, Org. React. **1**, 303 (1942) [OP, 1, 399 (1948)] *.

РЕАКЦИЯ ВИТТИГА

1 *Mtercker,* Org React 14, 270 (1965) [OP, 14, 287 1967); *A W. Johnson,* Ylide Chemistry, Academic Press, New York, NY, 1966 [A B. Джонсон. Химия илидов. Пер. с англ./Под ред Н А Несмеянова М, Мир, 1969, 399 с].

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1 *A T Nielsen, W. J Houlihan,* Org React **16**, 1 (1968).
2 *R L. Reeves,* in Chemistry of the Carbonyl Group, S. Patai (ed), Interscience, New York, N Y, 1966, p 580—593

* Здесь и далее OP — Органические реакции. Сб. 1 –14. Пер с англ. М., Издатинлит, 1948—1967 — *Прим. ред.*

3. *H O House* Modern Synthetic Reactions Second Edition, W A Benjamin Me Park, CA, 1972 p 624 682
4 *J B Conant A Tuttle* Org Synth **I**, 199 (1941) [COП 1, 184 (1949)]
4a *V Grignard, A Vesterman* Bu . Chim Soc Fr **37**, 425 (1925)
4б *F J Villani, F F. Nord* J Am Chem Soc **69**, 2605 (1947)
4в *J English, G W Barber* J Am Chem Soc **71**, 3310 (1949)
4г *N B Lorette* J Org Chem **22**, 346 (1957)
4д *W Wayne, H Adkins* J Am Chem Soc **62**, 3401 (1940)
4е *D J Basted, J S Whitehurst*, J Chem Soc 4089 (1961)
4ж *G A Hill G Brannan*, Org Synth **I**, 81 (1941) [COП, 1, 79 (1949)]
4з *S C Bunce, R J Dorsman J D Popp* J Chem Soc 303 (1963)
4и *A M Islam, M I Zemaity* J Am Chem Soc **79**, 6023 (1957)
4к *D Meuche H Strauss E Heilbronner* Helv Chim Acta **41**, 2220 (1958)
4л *A I Meyers, N Nazarenko* J Org Chem **38**, 175 (1973)
4м *W R Dunnavant C R Hauser*, Org Synth **44**, 56 (1964)
4н *M W Rathke* J Am Chem Soc **92**, 3222 (1970)
4о *G W Moersch, A R Burkett* J Org Chem **36**, 1149 (1971)
4п *M W Rathke*, Org Synth **53**, 66 (1973)
5 *E D Bergmann, D Ginsburg, R Pappo*, Org React **10**, 179 (1950) [OP 10, 11 (1963)], *J W Cornforth, R Robinson*, J Chem Soc, 1855 (1949)
5а *J W Cornforth, R Robinson* J Chem Soc, 1855 (1949)
5б *S Ramachandran, M S Newman*, Org Synth **41**, 38 (1961).
5в *R L Augustine J A Caputo*, Org Synth **45**, 80 (1965).
5г *C J V Scanio, R M Starrett*, J Am Chem Soc **93**, 1539 (1971)
5д *G Stork, S D Darling*, J Am Chem Soc **86**, 1761 (1964)
6. *G Stork, B Ganem*, J Am Chem Soc **95**, 6152 (1973); *G Stork, J. Singh*, J Am Chem Soc **96**, 6181 (1974)
7 *R K Boeckman, Jr*, J Am Chem Soc **96**, 6179 (1974)
8 *M Stiles, D Wolf, G V Hudson* J Am Chem Soc **81**, 628 (1959)
9. *H O House D S Crumrine, A Y. Teranishi, H D Olmstead*, J. Am Chem. Soc **95**, 3310 (1973)
10а. *G. Jones*, Org React **15**, 204 (1967)
10б *R L. Reeves*, in The Chemistry of the Carbonyl Group, S Patai (ed), Interscience, New York, NY, 1966 p 593—599
11. *T. J Crowell, D W Peck*, J. Am Chem Soc **75**, 1075 (1953).
12 *A C Cope, C M Hofmann, C. Wyckoff*, E Hardenbergh, J Am. Chem Soc **63**, 3452 (1941)
13. *E J Corey* J Am Chem Soc **74**, 5897 (1952)
14. *E. J Corey, G Fraenkel*, J Am Chem Soc **75**, 1168 (1953).
14д *A C Cope, C M Hofmann*, J Am Chem Soc **63**, 3456 (1941).
14б *R W. Hein, M J. Astle, J R Shelton*, J Org Chem **26**, 4874 (1961).
14в *F. S Prout, R. J. Hartman, E P — Y. Huang, C. J. Korpics, G. R. Tichelaar*, Org. Synth **IV**, 93 (1963).
14г *E F Pratt E Werble*, J Am Chem Soc **72**, 4638 (1950)
14д *D E. Worrall*, L Cohen, J Am Chem Soc **66**, 842 (1944)
14е *A C. Cope, A A D'Addieco, D E Whyte e a*, Org Synth **IV**, 234 (1963)
14ж *W J Gensler, E Berman*, J Am Chem Soc **80**, 4949 (1958).
14з R Stevens, J Chem Soc 1118 (1960)
14и *R H Wiley, N. R Smith*, Org Synth **IV**, 731 (1963)
15 *C Mannich, P Schumann*, Chem Ber **69**, 2299 (1936).
15а *C E Maxwell*, Org Synth **III**, 305 (1955)
15б *A L. Wilds R M Nowak, K E McCaleb*, Org Synth **IV**, 281 (1963)
15в *C S Marvel R I Myers, J. H Saunders*, J Am Chem Soc. **70**, 1694 (1948)
15г *A C Cope E C Hermann*, J Am Chem. Soc **72**, 3405 (1950).
15д *E B Knott*, J Chem Soc., 1190 (1947)
16 *C. S Marvel, R L. Myers J H Saunders*, J Am Chem Soc **70**, 1694 (1948)
17 *R Robinson* J Chem Soc 762 (1917)
18 *C. R Hauser, V E Hudson, Jr* Org React **1**, 266 (1942) [OP 1, 345 (1948)]
18а *R R Briese, S M McElvain*, J Am Chem Soc **55**, 1697 (1933)
18б *B E Hudson, Jr, C R Hauser*, J Am Chem Soc **63** 3156 (1941)
18в *P S Pinkney*, Org Synth **II**, 116 (1943) [COП 2, 297 (1949)]
18г *E A Prill, S M. McElvain*, J Am Chem Soc **55**, 1233 (1933)
18д *M S Newman, J L McPherson*, J Org Chem **19**, 1717 (1954
18е *J P Ferris, N C Miller* J Am Chem Soc **85**, 1325 (1963).
18ж *R N Hurd, D H Shah* J Org Chem **38**, 390 (1973)
18з *E. M Bottorff, L L Moore* Org Synth. **44**, 67 (1964)
18и *F W Swamer, C R Hauser*, J Am Chem Soc **72**, 1352 (1950).
18к *D E Floyd, S F Miller*, Org Synth **IV**, 141 (1963)
18л *E E Royals, D G Turpin*, J Am Chem Soc **76** 5452 (1954)
18м *J. A Price D S Tarbell* Org Synth **IV**, 285 (1963)
18н *J M Straley A C Adams*, Org Synth **IV**, 415 (1963
18о *G A Reynolds, C R Hauser* Org Synth **IV**, 708 (1963)

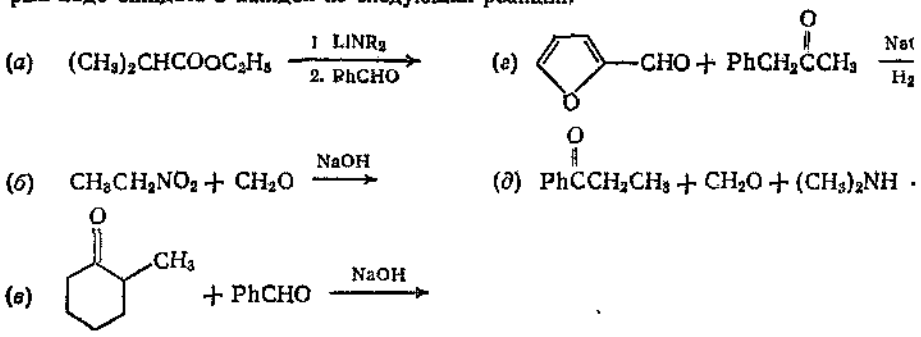
18п. *M. Guha, D. Nasipuri*, Org. Synth **42**, 41 (1962)
18р. *M. W. Rathke, J. Deitch*, Tetrahedron Lett., 2953 (1971)
19. *J. P. Schaefer, J. J. Bloomfield*, Org. React **15**, 1 (1967)
20. *Н. С. Вульфсон, В. И. Заикин, А. А. Шапиро*, ЖОХ, 29, 2704 (1959).
20а. *C. Ainsworth*, Org. Synth. **IV**, 536 (1963)
20б. *M. Green, F. B. La Forge*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2287 (1948); *F. W. Swamer, C. R. Hauser*, J. Am. Chem. Soc. **72**, 1352 (1950)
20в. *E. R. Riegel, F. Zwilgmeyer*, Org. Synth. **II**, 126 (1943) [СОП. 2, 543 (1949)].
20г. *A. P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen, R. Bingham*, Org. Synth. **47**, 20 (1967).
21а. *R. E. Ireland, J. A. Marshall*, J. Org. Chem. **27**, 1615 (1962)
21б. *J. D. Metzger, M. W. Baker, R. J. Morris*, J. Org. Chem. **37**, 789 (1972).
22. *E. J. Corey, D. E. Cane*, J. Org. Chem. **36**, 3070 (1971).
23. *S. Boatman, T. M. Harris, C. R. Hauser*, Org. Synth. **48**, 40 (1968).
24а. *E. J. Corey, M. Chaykovsky*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 1345 (1965)
24б. *H. D. Becker, G. J. Mikol, G. A. Russell*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3410 (1963).
25. *G. A. Russell, G. J. Mikol*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5498 (1966).
26. *P. G. Gassman, G. D. Richmond*, J. Org. Chem. **31**, 2355 (1966).
27. *H. O. House, J. K. Larson*, J. Org. Chem. **33**, 61 (1968).
28. *G. A. Russell, L. A. Ochrymowycz*, J. Org. Chem. **34**, 3618 (1969)
29. *H. Schmidbaur, W. Buchner, D. Schentzow*, Chem. Ber. **106**, 1251 (1973).
30. *A. Maercker*, Org. React. **14**, 270 (1965) [OP. 14, 287 (1967)].
31. *C. Irundle, J. T. Hwang, F. A. Carey*, J. Org. Chem. **38**, 2664 (1973).
32. *E. Vedejs, K. A. J. Snoble*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5778 (1973).
32а. *G. Wittig, U. Schöllkopf*, Org. Synth. **40**, 66 (1960).
32б. *G. Wittig, U. Schöllkopf*, Chem. Ber. **87**, 1318 (1954).
32в. *M. Schlosser, K. F. Christmann*, Justus Liebigs Ann. Chem. **708**, 1 (1967)
32г. *R. N. McDonald, T. W. Campbell*, Org. Synth. **40**, 36 (1960) [СОП. **12**, 54 (1964)].
32д. *A. J. Speziale, K. W. Ratts, D. E. Bissing*, Org. Synth. **45**, 33 (1965).
32е. *W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons*, Org. Synth. **45**, 44 (1965).
32ж. *R. J. Sundberg, P. A. Bukowick, F. O. Holcombe*, J. Org. Chem. **32**, 2938 (1967).
32з. *E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6816 (1968).
33. *M. Schlosser*, Top. Stereochem. **5**, 1 (1970).
34. *L. D. Bergelson, M. M. Shemyakin*, Tetrahedron **19**, 149 (1963); *L. D. Bergelson, V. A. Vaver, L. I. Barsukov, M. M. Shemyakin*, Tetrahedron Lett., 2669 (1964); *L. D. Bergelson, L. I. Barsukov, M. M. Shemyakin*, Tetrahedron **23**, 2709 (1967).
35. *J. Boutagy, R. Thomas*, Chem. Rev. **74**, 87 (1974).
36. *E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5654 (1966)
37. *D. H. Wadsworth, O. E. Schupp, III, E. J. Seus, J. A. Ford, Jr.*, J. Org. Chem. **30**, 680 (1965).
38. *M. Schlosser, K. F. Christmann*, Justus Liebigs Ann. Chem. **708**, 1 (1967)
39. *E. J. Corey, H. Yamamoto*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 226 (1970) *E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron, K. Achiwa*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6635 (1970), *E. J. Corey, H. Yamamoto*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6636 (1970), *E. J. Corey, H. Yamamoto*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6637 (1970), *E. J. Corey, J. L. Shulman, H. Yamamoto*, Tetrahedron Lett., 447 (1970)
40. *S. G. Levine* J. Am. Chem. Soc. **80**, 6150 (1958)
41. *G. Wittig, W. Böll, K. H. Krück*, Chem. Ber. **95**, 2514 (1962)
42. *E. J. Corey, J. L. Shulman*, J. Org. Chem. **35**, 777 (1970)
43. *D. J. Peterson* J. Org. Chem. **33**, 780 (1968)
44. *K. Schmoji, H. Taguchi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1620 (1974)
45. *F. A. Carey, O. Hernandez*, J. Org. Chem. **38**, 2670 (1973)
46. *E. J. Corey, M. Chaykovsky* J. Am. Chem. Soc. **87**, 1353 (1965).
47. *E. J. Corey, M. Chaykovsky*, Org. Synth. **49**, 78 (1969).
48. *E. J. Corey, M. Chaykovsky* J. Am. Chem. Soc. **87**, 1353 (1965)
49. *W. Johnson, V. J. Hruby, J. L. Williams*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 918 (1964).
50. *E. J. Corey, M. Jautelat* J. Am. Chem. Soc. **89**, 3912 (1967)
51. *C. R. Johnson, G. F. Katekar*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 5753 (1970).
52. *L. M. Trost* J. Am. Chem. Soc. **89**, 138 (1967).
53. *C. R. Johnson, G. F. Katekar, R. F. Huxol, E. R. Janiga*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 33771 (1971).
54. *C. R. Johnson, R. C. Kelly, H. A. Kirkop, R. C. Corley, M. E. Wolff* J. Org. Chem. **33**, 2789 (1968).
55. *C. R. Johnson, C. W. Schroeck*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5303 (1971), *C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin* J. Am. Chem. Soc. **95**, 7424 (1973)
56. *C. R. Johnson, E. R. Janiga, M. Haake* J. Am. Chem. Soc. **90**, 3890 (1968).
57. *C. R. Johnson, G. F. Katekar* J. Am. Chem. Soc. **92**, 5753 (1970).
58. *R. J. Ferrier, R. A. Kirchhoff, R. J. Reuscher, G. F. Katekar*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2373 (1973).
59. *B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5307 (1973).
60. *R. J. Ferrier, G. F. Katekar, R. F. Huxol, E. R. Janiga*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 3771 (1971); *C. R. Johnson, E. R. Janiga*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7692 (1973).
60а. *B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5311, 5321 (1973).

50. *M. S. Newman, B. J. Magerlein*, Org. React. 5, 413 (1951) [ОР, 1, 319 (1951)]
51. *F. W. Bachelor, R. K. Bansal*, J. Org. Chem. 34, 3600 (1969).
51а. *R. H. Hunt, L. J. Chinn, W. S. Johnson*, Org. Synth. IV, 459 (1963).
51б. *H. E. Zimmerman, L. Ahramjian*, J. Am. Chem. Soc. 82, 5459 (1960).
51в. *F. W. Bachelor, R. K. Bansal*, J. Org. Chem. 34, 3600 (1969).
51г. *R. F. Borch*, Tetrahedron Lett., 3761 (1972).

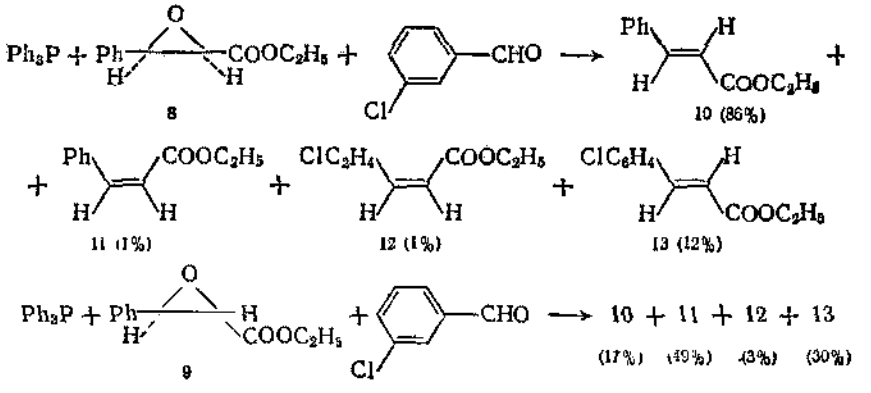
ЗАДАЧИ

(Литература к задачам приведена на с. 434)

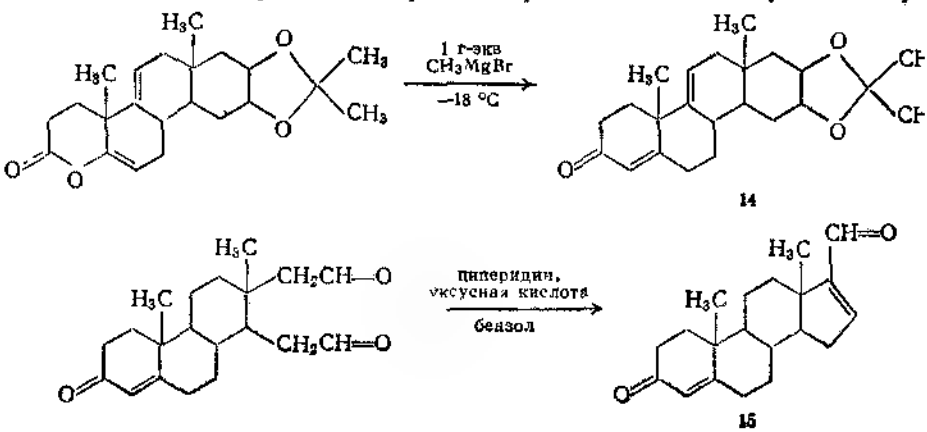
— **2.1.** Предложите строение и конфигурацию продукта или продуктов, получение к рых надо ожидать в каждой из следующих реакций:



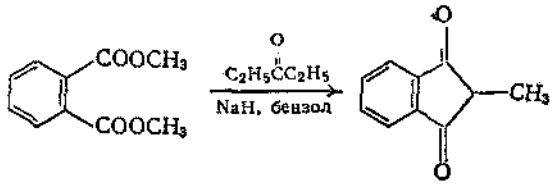
— **2.2.** При нагревании эпоксидов (8) и (9) с *п*-хлорбензальдегидом и трифенилфос ном в этаноле образуются продукты (10)—(13) с выходами, указанными на схе Выход продукта (11) гораздо выше из *транс*-эпоксида, чем из *цис*-изомера. Объясн эти наблюдения и покажите их связь с механизмом реакции Виттига.

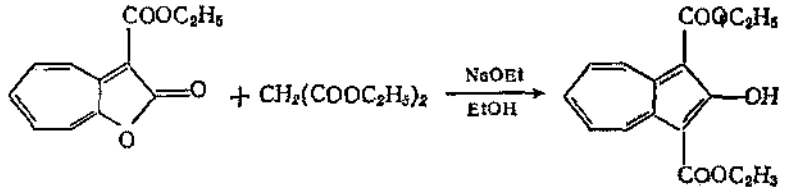


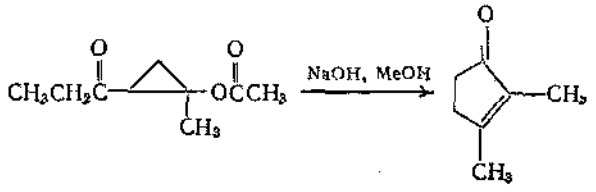
— **2.3.** Соединения (14) и (15) являются ключевыми промежуточными продуктами полном синтезе холестерина. Рассмотрите их образование с помощью указанных пут

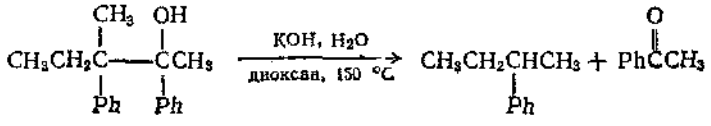


— 2.4. Предложите механизм для каждого из следующих превращений:

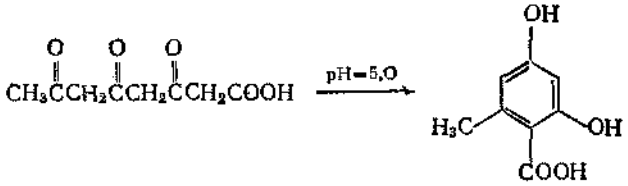
(а) 

(б) 

(в) 

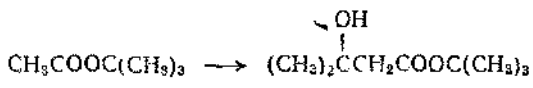
(г) 

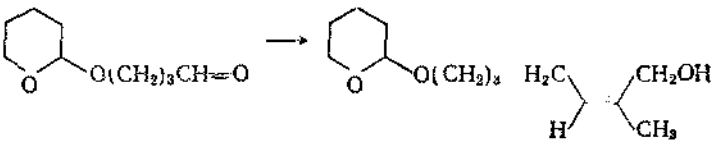
— 2.5. Предполагают, что тетрауксусная кислота (или её биологический эквивалент) является промежуточным продуктом в биосинтезе природных продуктов. Описаны синтез тетрауксусной кислоты и ее легкое превращение в орселлиновую кислоту. Предложите механизм образования орселлиновой кислоты при указанных условиях:

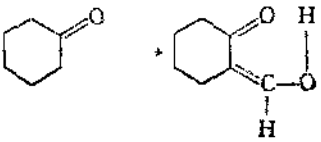


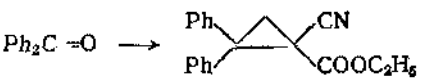
орселлиновая кислота

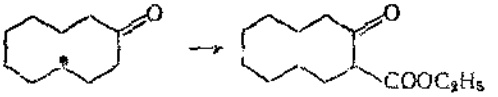
— 2.6. Укажите условия реакции или серии реакций для осуществления каждого из следующих превращений

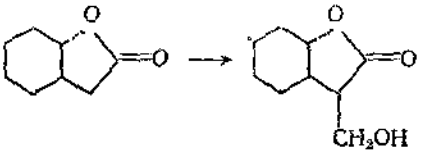
(а) 

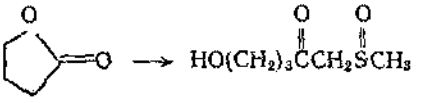
(б) 

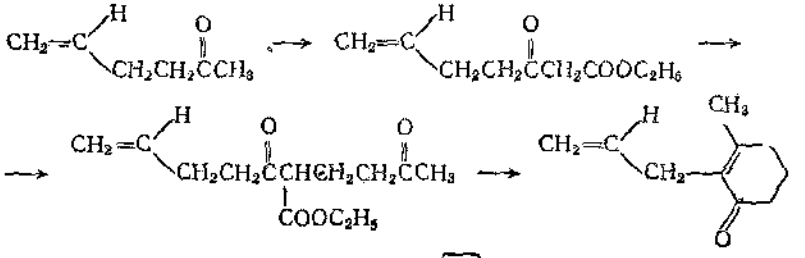
(в) 

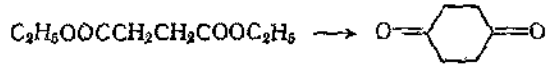
(г) 

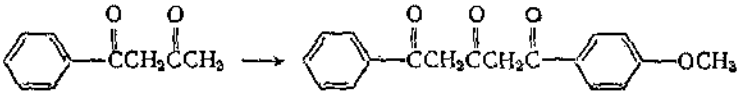
(д) 

(е) 

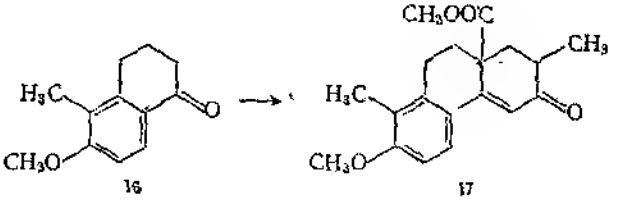
(ж) 

(з) 

(и) 

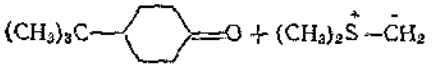
(к) 

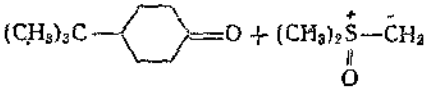
— 2.7. В синтезе алкалоида конессина первые несколько стадий включают получение соединения (17) из (16). Предложите последовательность реакций для выполнения этого превращения:

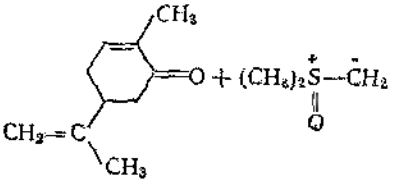


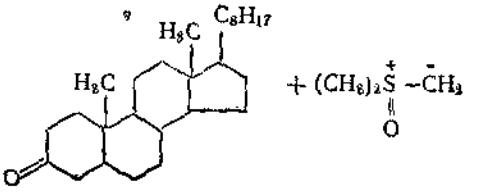
16 17

— 2.8. Предложите конфигурации продуктов, которые ожидаются в каждой из следующих реакций:

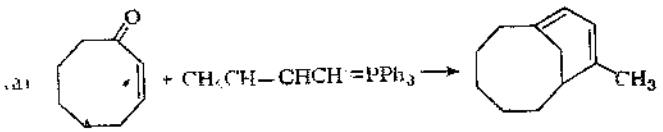
(а) 

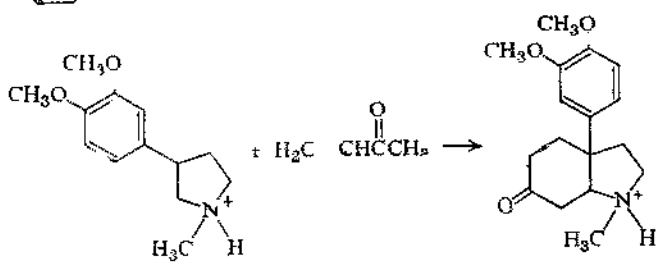
(б) 

(в) 

(г) 

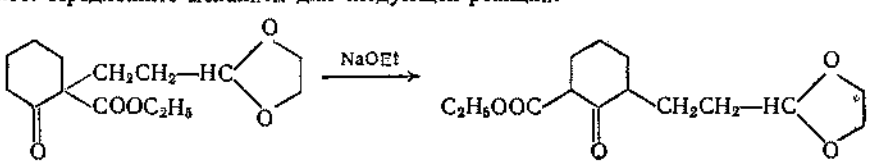
— 2.9. Предложите механизм для каждой из следующих реакций:

(а) 

(б) 

— 2.10. Стереоспецифический метод превращения эпоксидов в алкены включает реакцию эпоксида с ионом дифенилфосфида с последующим действием иодистым метилом. В результате происходит полная инверсия конфигурации алкена. Таким образом, из эпоксида *цис*-циклооктена образуется *транс*-циклооктен. Предложите механизм этого процесса и обсудите его связь с реакцией Виттига.

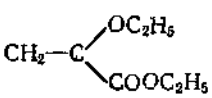
— 2.11. Предложите механизм для следующей реакции:

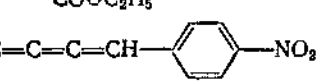


— 2.12. Укажите, как, используя реакцию Виттига с легко доступными карбонильными соединениями, можно получить подходящие реагенты для синтеза каждого из следующих соединений алкенового ряда:

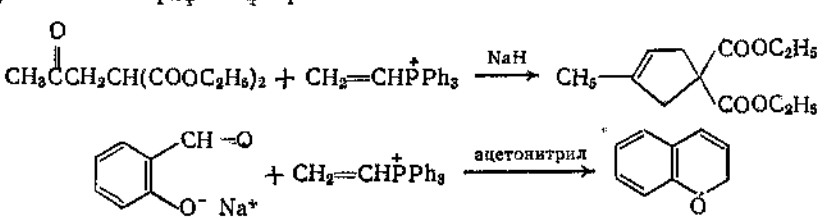
(а) CH_2—$CHCOOCH_3$

(б) CH_2—$CHCl$

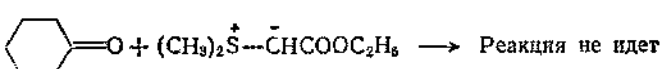
(в) 

(г) 

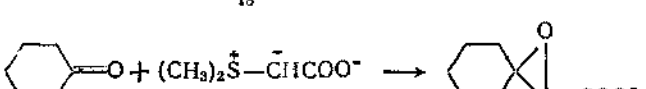
— 2.13. Разработан довольно общий метод циклообразования с участием галогенидов винилтрифенилфосфония. Ниже приводятся два примера. Прокомментируйте механизм этой реакции и предложите еще два типа циклов, которые можно синтезировать, используя соли винилтрифенилфосфония.



— 2.14. Илид серы (18) не реагирует с простыми кетонами, в то время как реакция с карбоксилатным аналогом (19) приводит к эпоксидам. Объясните это различие в реакционной способности.



18

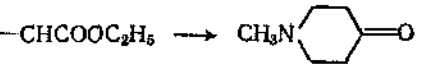


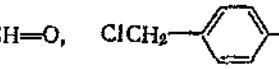
19

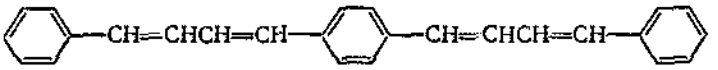
— 2.15. Предложите пути для каждого из следующих превращений. Синтез может п ходить не в одну стадию и с участием дополнительных реагентов.

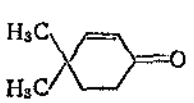
(*а*) $Ph_2C{=}O$, $CH_3CH{=}O \longrightarrow Ph_2C{=}CHCH{=}O$

(*б*) $CH_3CH_2CH_2CH{=}O$, $ClCH_2COOC_2H_5 \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_2}{\overset{\displaystyle \|}{C}}CH{=}CHCOOC_2H_5$

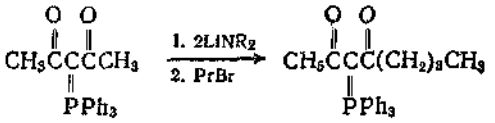
(*в*) CH_3NH_2, $CH_2{=}CHCOOC_2H_5 \longrightarrow$ 

(*г*) $PhCH{=}O$, $ClCH_2$–  –CH_2Cl, $CH_3CH{=}O \longrightarrow$

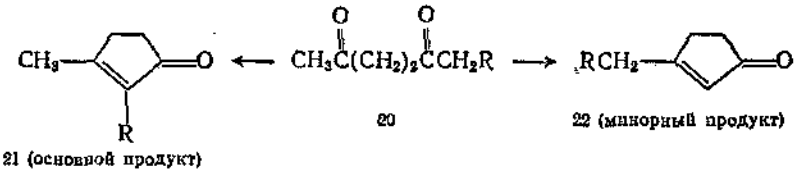
$\longrightarrow$ 

(*д*) $(CH_3)_2CHCH{=}O$, $CH_2{=}CH\overset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \|}{C}}CH_3 \longrightarrow$ 

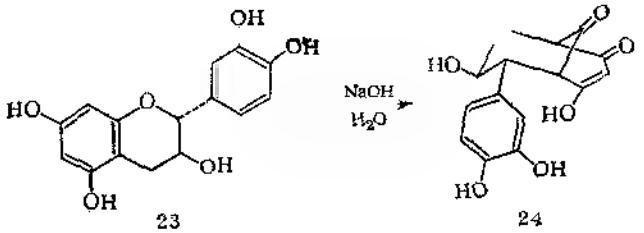
— 2.16. Когда приведенный ниже илид обрабатывают 1 г-экв диизопропиламида лити в ТГФ при —78 °С, образуется раствор красного цвета. Реакция этого раствора *н*-пропилбромидом протекает медленно, через 1 ч при 25 °С образуется продукт алки лирования с выходом только 10%. Если красный раствор обрабатывают дополни тельно 1 г-экв диизопропиламида лития, раствор становится черным и быстро реаг рует с *н*-пропилбромидом при —78 °С, образуя с хорошим выходом продукт реакции. Объясните эти факты.



— 2.17. Циклизация соединения (20) может в принципе привести к образованию про дукта (21) или (22), однако основным продуктом является соединение (21). Для вы яснения механизма реакции, определяющего структуру продукта, были проведены по казанные ниже реакции. Какой вывод можно сделать относительно стадии, определ ляющей строение продукта?

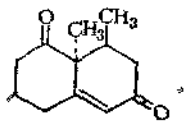


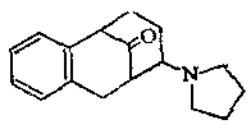
— 2.18. При кипячении катехина (23) с 0,5%-ным раствором NaOH в течение 45 мин образуется соединение (24). Сформулируйте механизм.



23 24

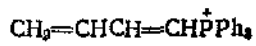
— 2.19. Предложите пути синтеза каждого из следующих соединений, используя легко доступные исходные продукты.

(а) 

(б) 

— 2.20. Фосфониевые соли (25) и (26) применяют для синтеза циклогексадиенов. Предложите подходящие реагенты и катализаторы, с помощью которых можно получить циклогексадиены.

25



26

ГЛАВА 3

РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КРАТНЫМ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫМ СВЯЗЯМ

В этой главе обсуждаются главным образом реакции присоединения к двойной C=C-связи. Некоторые типы реакций присоединения исключены, поскольку более целесообразно рассмотреть их в других главах. Это реакции нуклеофильного присоединения к электрофильным олефинам (гл. 1), циклоприсоединения (гл. 6), реакции присоединения, в основе которых лежит окислительный процесс (гл. 9), и реакции, протекающие по свободнорадикальному механизму (кн. 1, гл. 12).

3.1. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ВОДОРОДА

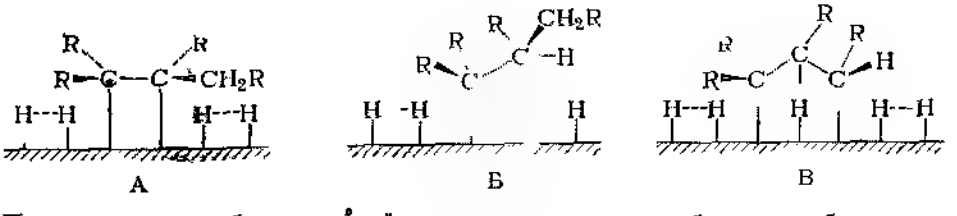
Наиболее широко используемым методом присоединения водорода к двойной связи является каталитическое гидрирование. За исключением пространственно затрудненных олефинов эта реакция обычно проходит быстро и с хорошими выходами:

$$RCH{=}CHR + H_2 \xrightarrow{\text{катализатор}} RCH_2CH_2R$$

В качестве катализаторов обычно используют тонко измельченные переходные металлы, особенно платину, палладий, родий, никель и медь. С синтетической точки зрения важно знать, как ведут себя в условиях каталитического гидрирования другие функциональные группы. В этом разделе обсуждено каталитическое гидрирование как двойной углерод-углеродной связи, так и различных функциональных групп.

Хотя многие детали еще неясны, достигнуто первоначальное понимание механизма и стереохимии каталитического гидрирования. Известно, что водород адсорбируется на поверхности материалов, которые действуют как катализаторы гидрирования. Кратные углерод-углеродные связи и другие функциональные группы взаимодействуют с поверхностью металла, образуя интермедиаты, в которых органическая молекула сильно адсорбирована.

Для простых алкенов в процессах, протекающих при гидрировании, можно предположить образование по крайней мере трех типов интермедиатов:



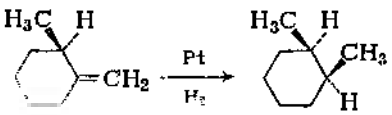
А Б В

Первоначально образовавшийся интермедиат адсорбирован обоими углеродными атомами, связанными двойной связью, как показано выше (схема А). π-Орбитали алкена использованы для связывания с поверхностью металла. Водород, адсорбированный на поверхности, может присоединиться к органическому остатку, что ведет к частице Б, а моноадсорбированная частица прикрепляется к поверхности металла связью, похожей на σ-связь. Этот интермедиат может реагировать с адсорбированным водородом, давая насыщенный продукт. Третий тип интерме-

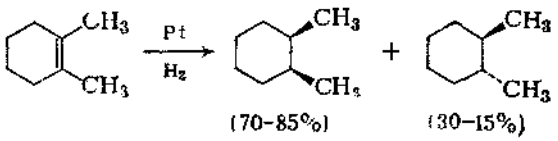
СХЕМА 3.1. СТЕРЕОХИМИЯ ГИДРИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ОЛЕФИНОВ

Примеры син-присоединения с наименее затрудненной стороны

(1) [1в]

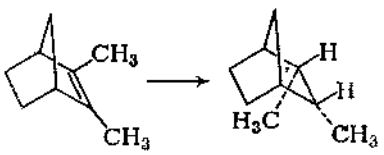


(2) [1б]

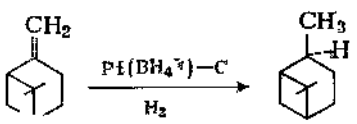


(70–85%) (30–15%)

(3) [1в]

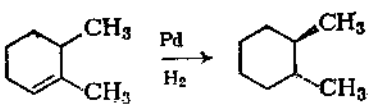


(4) [1б]

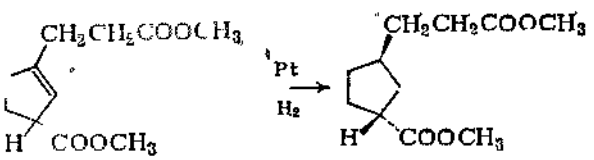


Исключения

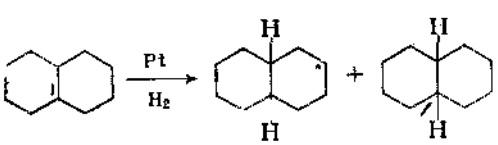
(5) [1а]



(6) [1г]



(7) [1д]



(79%) (21%)

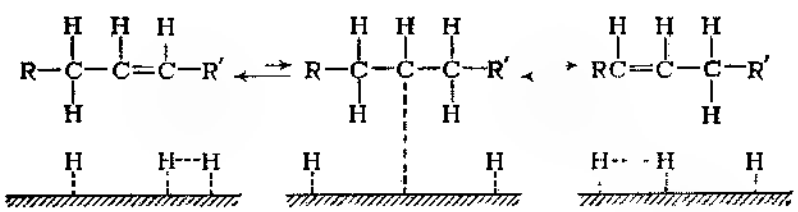
диата — частица В, которая может объяснить миграцию двойной связи и обмен водорода, иногда конкурирующие с простым присоединением водорода. Органическая молекула в частице В напоминает аллильный радикал, полученный из алкена при отрыве атома водорода. Координация этого интермедиата, вероятно, происходит с участием π-, а не σ-орбиталей. В гл. 5 обсуждается структура дискретных металлорганических соединений. Мы встретимся с примерами каждого из трех типов связывания органических молекул с атомами металла в небольших дискретных комплексах. Это позволяет предположить некоторую возможность существования аналогичных частиц на поверхности металла.

Поверхность металла нельзя рассматривать как однородную. Очевидно, имеются участки, которые предпочтительны для отдельных типов взаимодействия с органическими молекулами. Кроме того, поверхность, вероятно, не является гладкой, а состоит из неправильных участков, которые пространственно по-разному взаимодействуют с адсорбированной молекулой.

В большинстве случаев оба атома водорода присоединяются с одной и той же стороны субстрата (*син*-присоединение). Это может происходить в результате почти одновременного присоединения обоих атомов водорода. Если гидрирование происходит в две стадии, интермедиат должен оставаться связанным с поверхностью металла таким образом, чтобы вращение вокруг простой связи не изменяло исходной стереохимической конфигурации. Адсорбция на поверхности катализатора обычно происходит с пространственно менее затрудненной стороны молекулы. На схеме 3.1 показаны некоторые реакции гидрирования, в которых наблюдается *син*-присоединение с менее затрудненной стороны. Имеется много примеров других типов присоединения, также показанных в схеме 3.1, для которых желательно независимое подтверждение их стереохимии.

На стереохимию гидрирования влияют присутствующие в молекуле функциональные группы, которые могут определять характер адсорбции молекулы на поверхности катализатора. Так, имеется ряд примеров, когда наличие карбоксильной или гидроксильной группы приводит к присоединению водорода со стороны молекулы, несущей полярную группу [1]. Это означает, что молекула адсорбируется предпочтительно таким образом, чтобы гидроксильная группа могла сильно взаимодействовать с поверхностью катализатора.

Если десорбция частично гидрированного олефина конкурирует с полным восстановлением, то возможна изомеризация олефина:

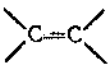
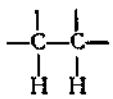
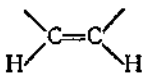
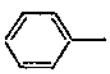
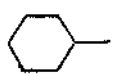
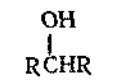
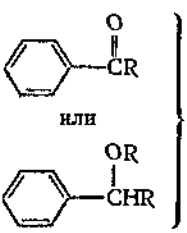
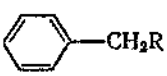
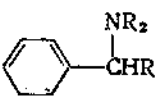
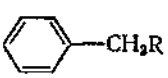
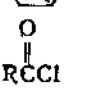
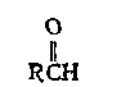
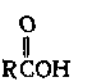
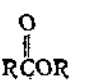
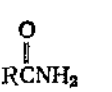
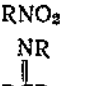
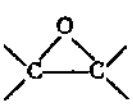
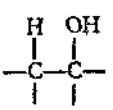


Например, гидрирование пентена-1 над скелетным никелем сопровождается изомеризацией его в *цис*- и *транс*-пентены-2 [2]. Изомеризованные продукты превращаются в пентан, но с меньшей скоростью, чем пентен-1. При интерпретации стереохимии гидрирования первоначальная изомеризация олефина может стать осложняющим фактором, поскольку стерические требования при гидрировании изомера могут значительно отличаться от стерических требований исходного субстрата. Обмен атома водорода субстрата на атом водорода с поверхности катализатора часто обнаруживают, используя субстраты, меченные дейтерием, или проводя каталитическое восстановление в атмосфере дейтерия. Особенно быстро происходит такой обмен в аллильных положениях [3].

Условия гидрирования различных функциональных групп зависят от катализатора. Некоторые сведения о каталитическом восстановлении различных функциональных групп приведены в табл. 3.1.

Из данных табл. 3.1 видно, что не во всех случаях каталитического гидрирования происходит простое присоединение водорода. В ароматических кетонах, спиртах и аминах расщепляется С—О- или С—N-связь, соседняя с ароматическим кольцом. В алкил- и арилгалогенидах происходит замена атома галогена на водород. Подобные реакции, в которых происходит расщепление связей и замена заместителя на водород,

ТАБЛИЦА 8.1. УСЛОВИЯ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП [3А]

Функциональная группа	Продукт восстановления	Катализаторы	Типичные условия реакций
		Pd, Pt, Ni, Ru, Rh	Комнатная температура, 1 атм (реакция идет быстро за исключением сильно замещенных или затрудненных соединений)
		Pd	Комнатная температура и низкое давление, для дезактивации катализатора добавляется хинолин или свинец
		Rh, Pt	Умеренное давление (5—10 атм), 50—100 °С
		Ni, Pd	Высокое давление (100—200 атм), 100—200 °С
		Pt, Ru	Комнатная температура, 1—4 атм, катализуется кислотой; скорость умеренная
		Cu-Cr, Ni	Высокое давление, 50—100 °С
		Pd	Комнатная температура, 1—4 атм, катализ кислотой
		Pd, Ni	50—100 °С, 1—4 атм
		Pd	Комнатная температура, давление 1 атм; для замедления реакции добавляют хинолин или аналогичные вещества
	RCH_2OH	Pd, Ni, Ru	Очень жесткие условия
	RCH_2OH	Cu-Cr, Ni	200 °С, высокое давление
$RC{\equiv}N$	RCH_2NH_2	Ni, Rh	50—100 °С, высокое давление для увеличения выхода первичных аминов добавляется NH_3
	RCH_2NH_2	Cu-Cr	Очень жесткие условия
RNO_2	RNH_2	Pd, Ni, Pt	Комнатная температура, 1—4 атм
	R_2CHNHR	Pd, Pt	Комнатная температура, 4—100 атм
R—Cl R—Br R—I	R—H	Pd	Порядок изменения реакционной способности: I > Br > > Cl > F основания ускоряют реакцию (для R = алкил)
		Pt, Pd	Комнатная температура, 1—4 атм катализуется кислотой; реакция идет медленно

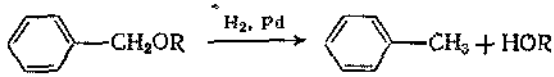
называют *гидрогенолизом.* Восстановление с удалением кислорода из карбонильной группы обычно происходит по стадиям; кислород уходит в виде молекулы воды:

$$RCOOH \longrightarrow R{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}H{-}OH \longrightarrow RCH{=}O \longrightarrow RCH_2OH$$

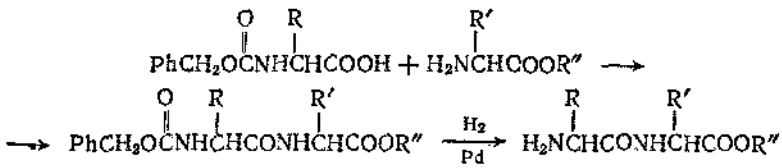
$$RCONH_2 \longrightarrow R{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}H{-}NH_2 \longrightarrow RCH{=}NH \longrightarrow RCH_2NH_2$$

$$RNO_2 \longrightarrow R{-}\overset{OH}{\overset{|}{N}}{-}OH \longrightarrow RNHOH \longrightarrow RNH_2$$

Восстановительное расщепление связей углерод—кислород происходит легко, если атом углерода связан с фенильным кольцом:



Легкое расщепление этой связи сделало бензильную группу удобной «защитной группой» в процессе многостадийных синтезов. Особенно важным примером является использование карбобензоксигруппы в пептидном синтезе:



Защитную группу удаляют гидрогенолизом после завершения реакции. Образующийся при гидрогенолизе эфир замещенной карбаминовой кислоты самопроизвольно декарбоксилируется:

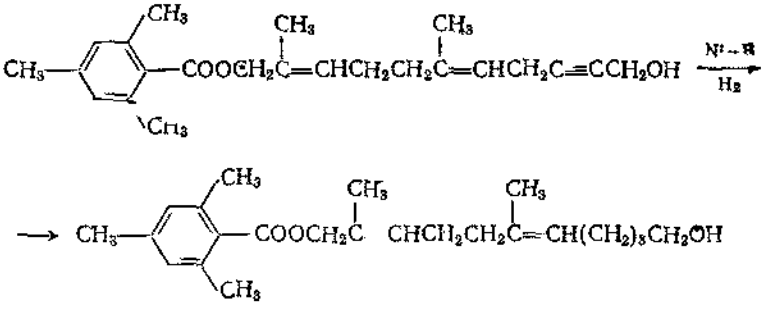
$$PhCH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHR \longrightarrow PhCH_3 + HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHR \longrightarrow CO_2 + H_2NR$$

Почти все связи углерод—галоген способны к расщеплению в условиях каталитического гидрирования. Галогены из ароматических соединений удаляются легко, лишь наиболее реакционноспособные функциональные группы можно восстановить без одновременной потери галогена. Алкилгалогениды менее реакционноспособны, однако дегалогенирование сильно ускоряется основаниями.

Многие каталитические восстановления проводят, подавая газообразный водород из баллонов с высоким давлением. Можно получать водород химически [4]. Такой метод особенно удобен для гидрирования при низкой температуре [5]. Раствор борогидрида натрия прибавляют к подкисленному раствору, происходит реакция, в результате которой выделяется водород. Было сконструировано простое устройство, с помощью которого автоматически добавляется борогидрид натрия, так чтобы давление водорода поддерживалось равным 1 атм. Ход реакции можно контролировать по объему прибавленного раствора.

Найдено также, что очень активные катализаторы можно получать *in situ* при восстановлении солей платины, палладия или родия борогидридом натрия в присутствии угля в качестве носителя для выделяющегося металла [6] Аналогичное восстановление солей никеля дает коллоидальный никель—бор, обладающий высокой селективностью по

отношению к олефинам различного строения [2] Наблюдается обычный порядок изменения реакционной способности. концевой олефин > дизамещенный > тризамещенный, причем разброс реакционной способности достаточно велик, чтобы можно было селективно гидрировать полиены, как иллюстрирует одна из стадий синтеза природного продукта сиденина [7]. Ацетиленовая связь восстанавливается до дизамещенного олефина, который в свою очередь восстанавливается быстрее, чем обе тризамещенные алкеновые группы, имеющиеся в молекуле.



Достижением в каталитическом гидрировании является открытие растворимых комплексов металлов, которые ускоряют гидрирование в гомогенном растворе. Большинство из этих катализаторов является комплексами ионов металлов платиновой группы, содержащими различные лиганды. Лиганды служат для увеличения растворимости комплексов в органической среде. Некоторые из таких активных соединений представлены в табл. 3.2. Многие из этих катализаторов обладают высокой селективностью

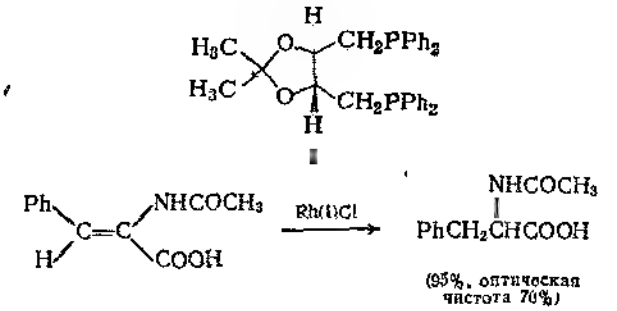
Гомогенные катализаторы удобны также для направленного введения дейтерия, поскольку обменные процессы, протекающие иногда при гетерогенном катализе, здесь минимальны.

Интересным применением этих катализаторов является асимметрическое присоединение водорода. Для этого синтезированы хиральные катализаторы с оптически активными фосфиновыми лигандами Их использование служит очень эффективным способом создания оптически активных центров, поскольку катализаторы не разрушаются. Оптически активный дифосфин (1), связанный в качестве лиганда с атомом родия, дает катализатор, который позволяет синтезировать α-аминокислоты из

ТАБЛИЦА 3.2. КАТАЛИЗАТОРЫ ГОМОГЕННОГО ГИДРИРОВАНИЯ

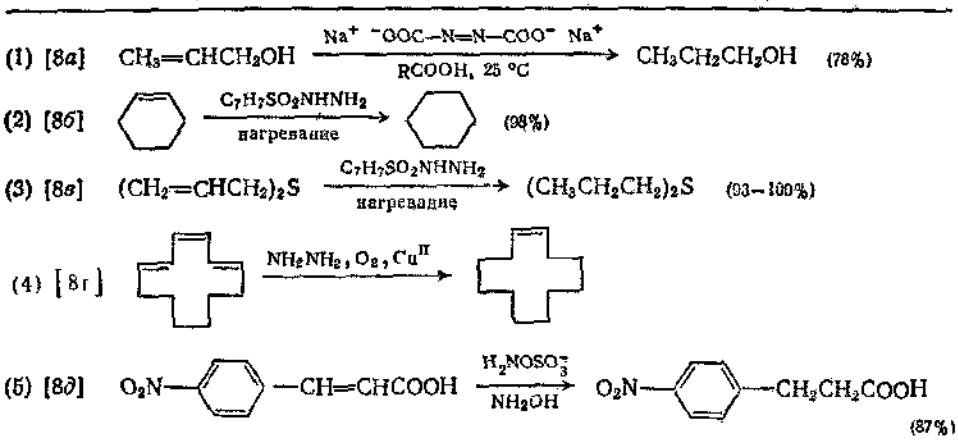
Состав	Селективность	Литература
$(Ph_3P)_3RhCl$	Высокая селективность восстановления олефиновых связей по сравнению с другими легко восстанавливающимися группами предпочтительность восстановления менее затрудненных олефинов	[7а]
$CH_3OOC-C_6H_4-Cr(CO)_3$	Селективен для восстановления *диенов в цис-олефины*	[7б]
$(Ph_3P)_2PtCl_2—SnCl_2$	Селективен для восстановления концевых олефиновых групп	[7в]
$(Ph_3P)_2IrCOCl$	Быстрое восстановление олефинов с сопряженными электроноакцепторными группами	[7г]

ахиральных исходных соединений с оптическим выходом около 70% [8]*:

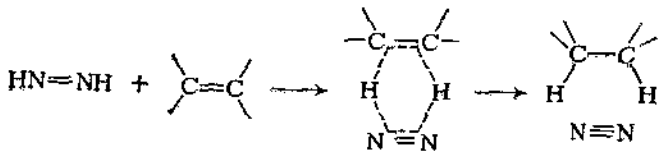


В другом важном методе присоединения водорода к олефиновым связям используют нестабильную молекулу диимида NH=NH. Были разработаны разные методы получения диимида, представленные на схеме 3.2.

СХЕМА 3.2. ВОССТАНОВЛЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ДИИМИДА

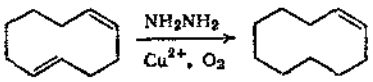


Простые олефины хорошо восстанавливаются этим реагентом, но большинство обычных легко восстанавливаемых функциональных групп, особенно нитро- и карбонильная группы, не подвергаются действию диимида. Это позволяет восстанавливать двойные углерод-углеродные связи в присутствии других легко восстанавливаемых групп. Механизм реакции представляют как перенос водорода к кратной связи через неполярное переходное состояние с потерей азота:



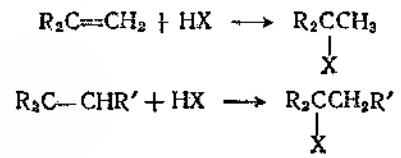
* Родиево-дифосфиновые катализаторы гидрирования с хиральными лигандами, позволяющие осуществлять эффективные асимметрические синтезы, привлекают большое внимание исследователей. В работе Кагана [8] хиральный лиганд построен из винной кислоты. Другие исследователи использовали для той же цели в качестве исходных веществ природные оптически активные соединения — *L*-гидроксипролин (*Achiwa K.* — J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, № 25, p. 8265—8266), моносахариды (*Cullen W. R., Sugi Y.* — Tetrahedron Letters, 1978, № 19, p. 1635—1636), а также легко доступное синтетическое оптически активное вещество — α-фенилэтиламин (*Самойленко Л. М., Латов В. К., Великов В. М.* — Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, № 6, с. 1318—1321; *Павлов В. А., Клабуновский Е. И., Барышева Г. С., Кайгородова Л. Н., Айрапетов Ю. С.* — Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, № 10, с. 2374). В большинстве случаев оптический выход высок, а хиральный катализатор может быть регенерирован и использован для новых асимметрических синтезов. — *Прим. ред.*

В соответствии с этим механизмом находится и тот факт, что для ряда типичных алкенов доказано *син*-присоединение [9]. Показано, что скорость восстановления диимидом зависит от торсионного и углового напряжения в алкене [10]. Более напряженные двойные связи реагируют быстрее. Например, в *цис,транс*-циклодекадиене-1,5 селективно восстанавливается более напряженная *транс*-двойная связь [11].

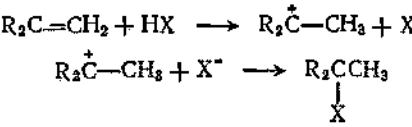


3.2. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГАЛОГЕНОВОДОРОДОВ

Хлористый водород и бромистый водород присоединяются к олефинам. Было отмечено, что присоединение обычно дает продукт, в котором атом галогена связан с более замещенным атомом углерода олефина. Такое направление реакции оказалось довольно общим и получило название *правила Марковникова*:



Простейшие представления о механизме присоединения дают обоснование правила Марковникова. На первой стадии реакции присоединения происходит протонирование олефина или образование переходного состояния с частичным протонированием двойной углерод-углеродной связи.



В первом из приведенных выше олефинов присоединение протона может привести либо к третичному, либо к первичному карбениевому иону (рис. 3.1). Реакция идет по более низкому энергетическому уровню,

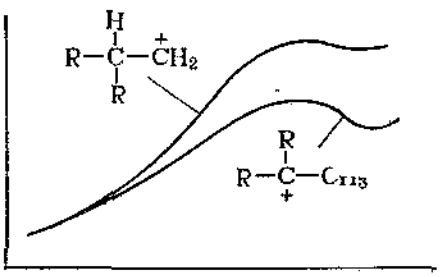
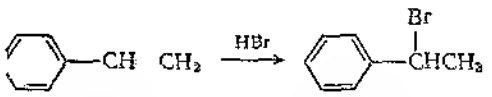


Рис. 3.1. Относительные энергии частичного протонирования первичного ($R_2CH-\overset{+}{C}H_2$) и третичного ($R_2\overset{+}{C}-CH_3$) атомов углерода.

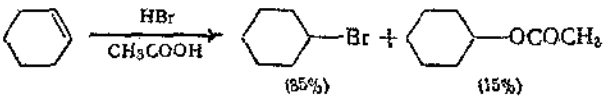
в результате образуется более замещенный карбениевый ион. Присоединение заканчивается, когда карбениевый ион реагирует с галогенид-ионом, давая продукт реакции. Более полно механизм ионного присоединения галогеноводородов к алкенам рассмотрен в гл. 6 кн. 1. В частности, там рассмотрен вопрос о том, всегда ли в реакции участвует дискретный карбениевый ион.

Термины *региоселективный* и *региоспецифичный* были введены для описания реакций присоединения, которые с несимметричными олефинами протекают селективно или исключительно в одном направлении [12]. Так, *присоединение бромистого водорода к стиролу является* Вг-фенил-региоспецифичным. Правило Марковникова описывает общий

случай региоселективности, который реализуется вследствие стабилизующего влияния алкильных и арильных групп на карбениевый ион.

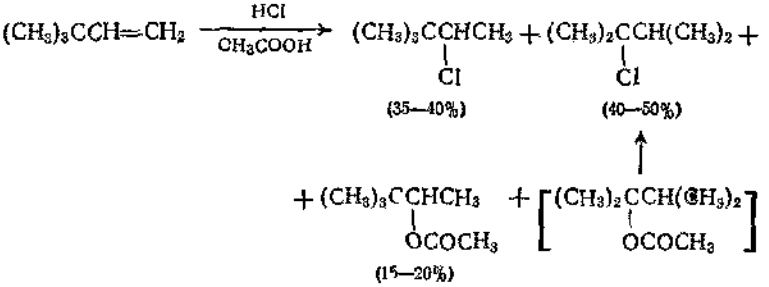


В нуклеофильных растворителях можно обнаружить продукт, который образуется в результате реакции растворителя с интермедиатом. Например, реакция циклогексена с бромистым водородом в уксусной кислоте дает наряду с циклогексилбромидом циклогексилацетат:

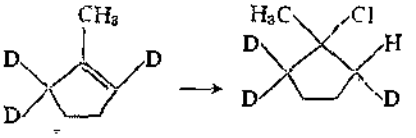


Этот результат понятен, так как в реакции присоединения в роли нуклеофилов выступают и уксусная кислота, и бромид-ион.

Поскольку в реакции в качестве промежуточного соединения образуется карбениевый ион, то возможны перегруппировки. Реакция *трет*-бутилэтилена с хлористым водородом в уксусной кислоте дает перегруппированный и неперегруппированный продукты [13]. Может образоваться и перегруппированный ацетат, но он неустойчив в условиях реакции и превращается в перегруппированный хлорид.



Исследована стереохимия присоединения галогеноводородов к различным алкенам. Присоединение хлористого водорода к 1-метилциклопентену идет на 96 ± 4% как *анти*-присоединение [14]:



Присоединение бромистого водорода к циклогексену и *цис*- и *транс*-бутенам-2 также проходит как *анти*-присоединение [15]. В других случаях присоединение галогеноводородов может идти как *син*-присоединение [16]. Было показано, что стереохимия присоединения к некоторым олефинам, например к 1,2-диметилциклогексену, зависит от растворителя и температуры [17]. *син*-Присоединение особенно характерно для олефинов, имеющих фенильный заместитель. В табл. 3 3 приведены примеры некоторых олефинов, для которых была изучена стереохимия присоединения хлористого или бромистого водорода.

Стереохимия присоединения зависит от деталей механизма реакции. Для алкенов известны два основных механизма. Присоединение может проходить через ионную пару, включающую дискретный карбениевый ион:

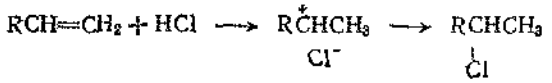
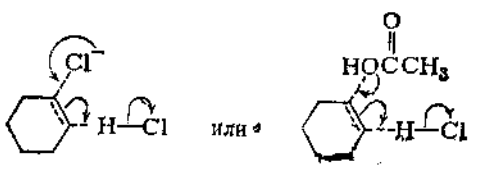


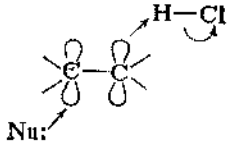
ТАБЛИЦА 3.3. СТЕРЕОХИМИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ГАЛОГЕНОВОДОРОДОВ К ОЛЕФИНАМ

Олефин	Галогеноводород	Стереохимия	Литература
1,2-Диметилциклогексен	HBr	*анти*; зависит от температуры и растворителя	[17*а*]
1,2-Диметилциклогексен	HCl		[17*а*]
Циклогексен	HBr	*анти*	[17*б*]
цис-Бутен-2	DBr	*анти*	[17*в*]
транс-Бутен-2	DBr	*анти*	[17*в*]
1,2-Диметилциклопентен	HBr	*анти*	[17*г*]
1-Метилциклопентен	HCl	*анти*	[17*д*]
Норборнен	HBr	*син* и перегруппировка	[17*е*]
Норборнен	HCl	*син* и перегруппировка	[17*ж*]
транс-1-Фенилпропен	HBr	*син* (9 : 1)	[17*з*]
цис-1-Фенилпропен	HBr	*син* (8 : 1)	[17*з*]
Бицикло[3.1.0]гексен-2	DCl	*син*	[17*и*]
1-Фенил-4-*трет*-бутилциклогексен	DCl	*син*	[17*к*]

Однако многие алкены реагируют через переходное состояние, которое включает алкен, хлористый водород и третью частицу — растворитель или галогенид-ион. Такой тримолекулярный механизм обычно представляют как нуклеофильную атаку на комплекс алкен — хлористый водород без образования дискретного карбениевого иона:



Нельзя ожидать, что механизм, включающий образование ионных пар, будет стереоспецифичным, поскольку в нем участвует интермедиат, допускающий потерю конфигурации, имевшейся в исходном олефине. Можно ожидать, что в случае механизма ионных пар должно проходить предпочтительное *син*-присоединение, поскольку в момент образования ионной пары хлорид-ион неизбежно находится с той же стороны кратной связи, с которой присоединился водород. Однако возможно, что в случае тримолекулярного механизма протекает *анти*-присоединение. Синхронная атака нуклеофилом должна проходить со стороны, противоположной той, с которой происходит присоединение протона:



Какие структурные особенности могут определять, будет ли молекула реагировать по механизму ионных пар или по механизму тримолекулярного *анти*-присоединения? Олефины, которые образуют очень устойчивые карбениевые ионы, вероятно, реагируют по механизму ионных пар. Структурные особенности, обусловливающие образование устойчивого карбениевого иона, понижают энергию, необходимую для достижения переходного состояния, ведущего к дискретному карбениевому иону, и приводят к образованию ионной пары. К тому же, пространственные препятствия должны способствовать протеканию реакции по механизму ионных пар, поскольку мешают приближению нуклеофила

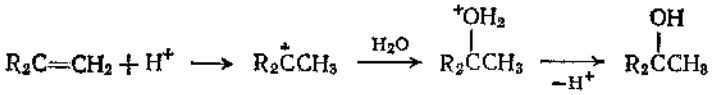
и задерживают реакцию до тех пор, пока в основном не закончится образование С—Н-связи. В соответствии с описанным механизмом находится и тот факт, что лишь олефины, которые дают много продукта *цис*-присоединения, способны к образованию относительно устойчивого карбениевого иона.

Эти особенности механизма несколько ограничивают синтетическое использование ионного присоединения галогеноводородов к алкенам. Поскольку в реакции участвуют интермедиаты типа карбениевого иона, то необходимо проверить возможность перегруппировок потенциальных реагентов. Зависимость стереохимии присоединения хлористого водорода от устойчивости потенциального промежуточного карбениевого иона дает некоторые основания для предсказания стереоселективности. Дизамещенные алкены в основном дают продукты *анти*-присоединения. Однако для тризамещенных алкенов или производных стирола стереоселективность зависит от структуры реагента и условий реакции; не существует простого обобщения, на основании которого можно адекватно предсказать стереохимию присоединения галогеноводорода.

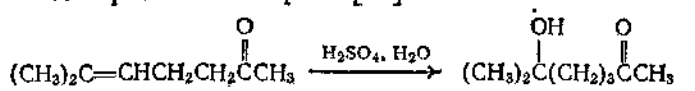
Кроме ионного механизма для присоединения бромистого водорода известен свободнорадикальный механизм. Как подчеркивалось в разд. 12.4 кн. 1, региоселективность этого механизма противоположна наблюдаемой при ионном механизме.

3.3. ГИДРАТАЦИЯ И ДРУГИЕ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ КИСЛОТАМИ

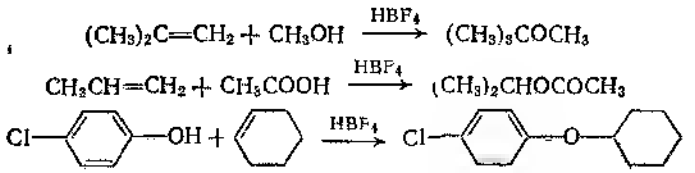
Кроме галогенид-ионов в кислой среде к олефиновым связям можно присоединять различные нуклеофильные частицы. В качестве примера можно привести гидратацию олефинов в водных системах:



Присоединение протона приводит к образованию наиболее замещенного карбениевого иона, так что оно протекает по правилу Марковникова. Более подробное обсуждение механизма реакции дано в разд. 6.2 кн. 1. Промежуточный катион склонен к перегруппировке, если при миграции алкильной или арильной группы или атома водорода может образоваться более устойчивый карбениевый ион. Реакцию чаще всего используют для синтеза третичных спиртов [18]:

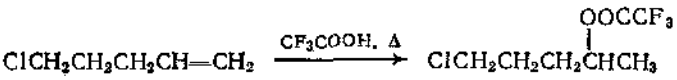


При использовании в качестве катализаторов сильных кислот может происходить присоединение нуклеофильных растворителей, таких как спирты или карбоновые кислоты [19]:

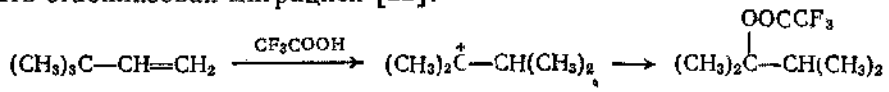


Из-за сильно кислых или довольно жестких условий реакции, необходимых для гидратации большинства олефинов, реакция применима лишь для соединений, в которых нет других чувствительных функциональных групп. Более мягкий путь гидратации алкенов обсуждается в следующем разделе.

Трифторуксусная кислота является достаточно сильной кислотой и реагирует с олефинами в относительно мягких условиях [20]. Присоединение региоспецифично и проходит по правилу Марковникова:

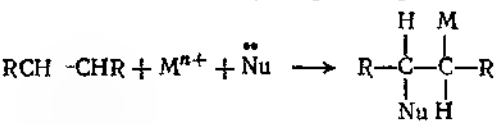


Катализатором служит серная кислота; напряжение в кольце увеличивает реакционную способность олефина. Реакция присоединения к норборнену протекает быстро при 0 °С [21]. Важную роль играет перегруппировка субстрата, приводящая к карбениевому иону, который может быть стабилизован миграцией [22].

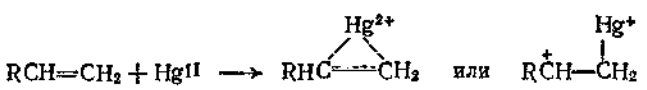


3.4. ОКСИМЕРКУРИРОВАНИЕ

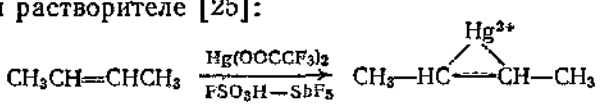
Электрофильная атака на двойную углерод-углеродную связь может осуществляться ионом металла с последующим присоединением нуклеофильной частицы, часто молекулы растворителя:



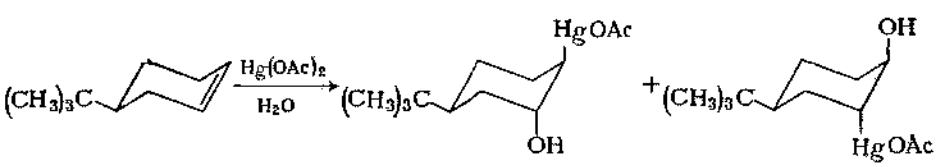
Из этого типа реакций наиболее подробно изучены реакции с ацетатом ртути [23]. Еще не совсем ясно, является ли первоначальным интермедиатом мостиковый меркуриниевый ион или открытый карбениевый ион [24]:



Меркуриниевые ионы можно обнаружить, если они образуются в ненуклеофильном растворителе [25]:



Большая предпочтительность *анти*-присоединения также подтверждает участие мостикового интермедиата. Из 4-*трет*-бутилциклогексена, например, образуются два возможных диаксиальных продукта [26]:



Эта стереохимическая особенность характерна для нуклеофильного раскрытия трехчленного кольца в ряду производных циклогексана. Если в молекуле два возможных направления приближения к π-системе не идентичны, то ртуть предпочтительно присоединяется с менее затрудненной стороны (см. пример 2 в схеме 3.4).

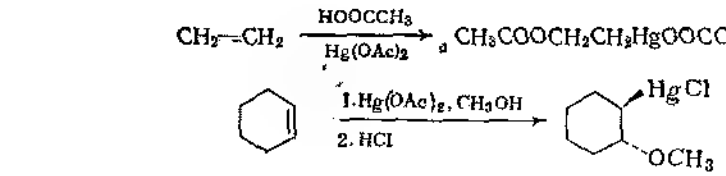
Реакционная способность алкенов по отношению к меркурированию определяется, по-видимому, как пространственными, так и электронными факторами [27]. Концевые двойные связи более реакционноспособны, чем внутренние. Дизамещенные концевые олефины более реакционноспособны, чем монозамещенные, как и следует ожидать для

электрофильной атаки. Различие в относительной реакционной спс собности достаточно велико, так что в случае некоторых диенов можн достичь селективности. Данные по относительной реакционной способ ности некоторых производных пентена в реакции окисмеркурировани приведены ниже:

Пентен-1	6,6 *	*транс*-Пентен-2	0,17
2-Метилпентен-1	48	2-Метилпентен 2	1,24
цис-Пентен-2	0,56		

* По отношению к циклогексену [27].

Меркурииневые ионы могут захватывать не только воду, но и другие нуклеофильные растворители:



Синтетическое использование этой реакции для гидратации двойной углерод-углеродной связи зависит от реакций, в которых возможна замена атома ртути на водород. Для этого используют различные восстанавливающие агенты, особенно борогидрид натрия [28].

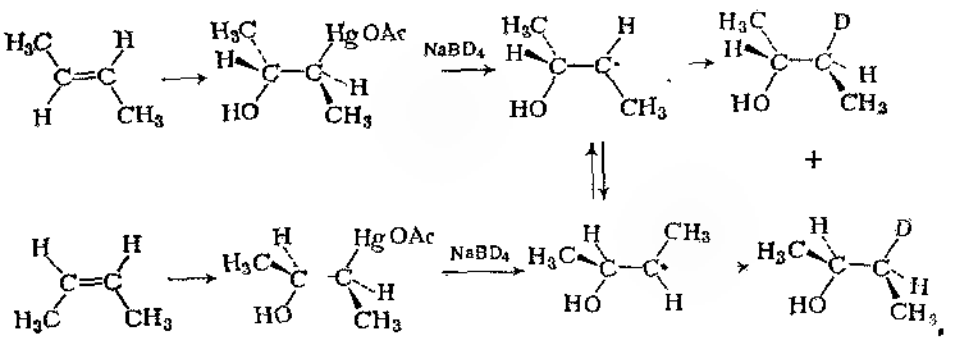
Восстановительная замена ртути на водород протекает через свободнорадикальный интермедиат, который образуется при разложении промежуточного алкилмеркурогидрида [29]:

$$RHgX + NaBH_4 \longrightarrow RHgH$$

$$RHgH \longrightarrow R\cdot + HgH$$

$$R\cdot + RHgH \longrightarrow RH + Hg + R\cdot$$

Доказательством этого механизма является замедление реакции кислородом — эффективным поглотителем радикалов. Кроме того, стереохимия восстановления, как показало использование $NaBD_4$ в качестве восстанавливающего агента, отвечает участию радикального интермедиата [30]. Например, при оксимеркурировании как *цис*-, так и *транс*-бутенов-2 с последующим действием $NaBD_4$ получена смесь *эритро*- и *трео*-3-дейтеробутанола-2 в соотношении 50 : 50 :



В целом реакция оксимеркурирования — демеркурирования очень региоселективна, причем нуклеофил вводится к наиболее сильно замещенному атому углерода [31]:

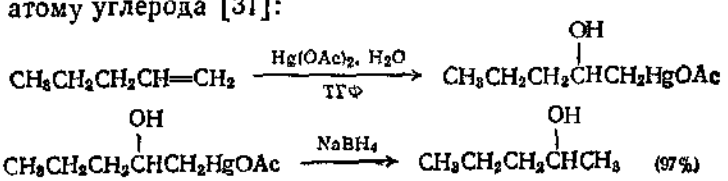


СХЕМА 3.3 РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СПИРТОВ ЧЕРЕЗ ОКСИМЕРКУРИРОВАНИЕ [31]

(1) $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \longrightarrow \underset{\underset{(99.5\%)}{OH}}{CH_3(CH_2)_3CHCH_3} + \underset{(0.5\%)}{CH_3(CH_2)_4CH_2OH}$

(2) $(CH_3)_3CCH{=}CH_2 \rightleftharpoons \underset{\underset{(97\%)}{OH}}{(CH_3)_3CCHCH_3} + \underset{(3\%)}{(CH_3)_3CCH_2CH_2OH}$

(3) $(CH_3)_3CCH{=}CHCH_3 \longrightarrow \underset{\underset{(5\%)}{OH}}{(CH_3)_3CCHCH_2CH_3} + \underset{\underset{(95\%)}{OH}}{(CH_3)_3CCH_2CHCH_3}$

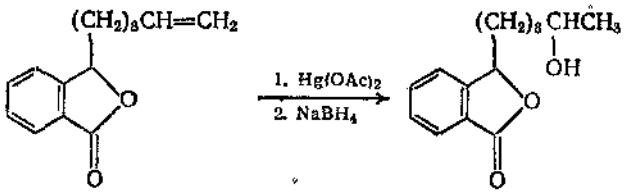
(4) $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 \longrightarrow \underset{\underset{(44\%)}{OH}}{CH_3CH_2CHCH_2CH_3} + \underset{\underset{(56\%)}{OH}}{CH_3CH_2CH_2CHCH_3}$

(5) $\underset{CH_3}{\overset{|}{PhC}}{=}CH_2 \longrightarrow \underset{OH}{\overset{|}{PhC}}(CH_3)_2$ (100%)

СХЕМА 3.4. СИНТЕЗ СПИРТОВ ЭФИРОВ И АМИДОВ ЧЕРЕЗ СТАДИЮ МЕРКУРИРОВАНИЯ

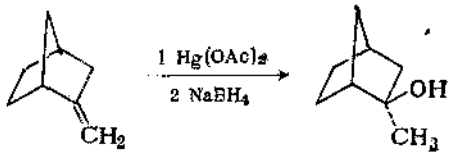
Спирты

(1) [31*а*]



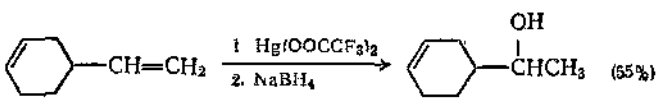
(80%)

(2) [31*б*]



(99,5%)

(3) [31*в*]

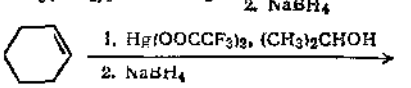


(55%)

Простые эфиры

(4) [31*г*] $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[2.\ NaBH_4]{1.\ Hg(OAc)_2,\ CH_3OH} \underset{OCH_3}{\overset{|}{CH_3(CH_2)_3CHCH_3}}$ (90%)

(5) [31*г*]



(98%)

Амиды

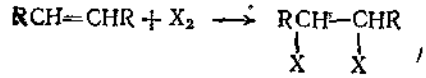
(6) [31*д*] $CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[2.\ NaBH_4,\ H_2O]{1\ Hg(NO_3)_2,\ CH_3CN} \underset{NHCOCH_3}{\overset{|}{CH_3(CH_2)_3CHCH_3}}$ (92%)

(7) [31*д*] $(CH_3)_3CCH{=}CH_2 \xrightarrow[2\ NaBH_4,\ H_2O]{1.\ Hg(NO_3)_2,\ CH_3CN} \underset{NHCOCH_3}{\overset{|}{(CH_3)_3CCHCH_3}}$ (80%)

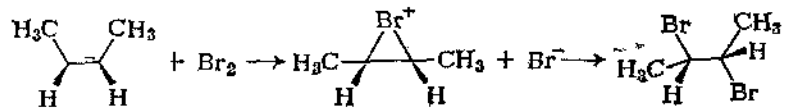
На схеме 3.3 представлены изомеры (и их соотношения), образующиеся при оксимеркурировании некоторых олефинов. Синтетическое использование реакции сольватомеркурирования для синтеза спиртов эфиров и амидов показано на схеме 3.4.

3.5. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГАЛОГЕНОВ

Присоединение хлора и брома к олефинам — довольно общая реакция:

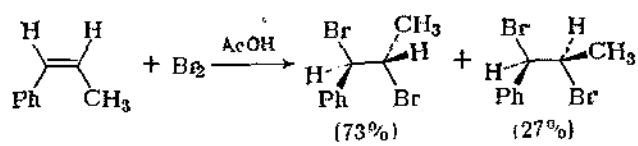


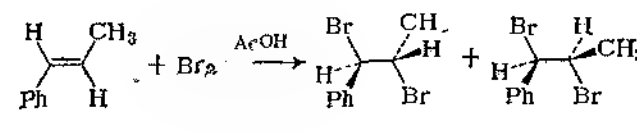
Значительный вклад в изучение механизма реакции присоединения галогенов был сделан при исследовании стереохимии этой реакции. Известен ряд олефинов, которые присоединяют бром очень стереоспецифично, давая продукты *анти*-присоединения. К таким олефинам относятся малеиновая и фумаровая кислоты, *цис*-бутен-2, *транс*-бутен-2 и ряд циклических олефинов [32]. Образование циклического положительно заряженного промежуточного иона бромония позволяет объяснить наблюдаемую стереоспецифичность:



Мостиковый атом брома препятствует вращению вокруг связи, соединяющей олефиновые атомы углерода, и обычное нуклеофильное раскрытие цикла бромид-ионом с тыльной стороны может привести к наблюдаемому *анти*-присоединению. Доказательства существования иона бромония были получены методом ЯМР-спектроскопии [33]. Соль бромоний-иона (противоион Br_3^-) была выделена при реакции адамантилиденадамантана [34].

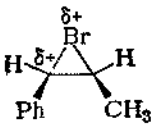
Существенная доля продукта *син*-присоединения наблюдалась для *цис*-1-фенилпропена (27—80%), *транс*-1-фенилпропена (17—29%),



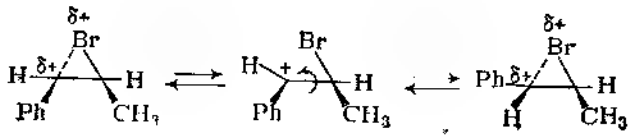


и *цис*-стильбена (до 90% в полярных растворителях). Общей особенностью олефинов, для которых наблюдалось значительное участие *син*-присоединения, является наличие фенильной группы по крайней мере у одного из атомов углерода, связанных двойной связью. Полагают, что фенильный заместитель обусловливают потерю стереоспецифичности. Наличие фенильного заместителя уменьшает необходимость сильного мостикового связывания в ионе бромония, поскольку фенил может эф-

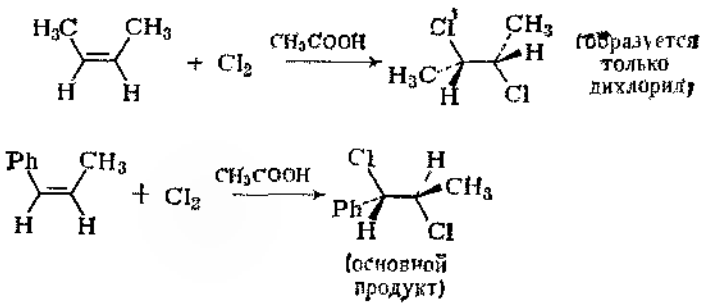
фективно стабилизовать положительный заряд. Ослабленный несимметричный мостиковый ион может быть изображен следующим образом:



В этом интермедиате атом углерода, связанный с фенильной группой, имеет карбениевый характер. Уменьшение мостикового характера увеличивает скорость вращения вокруг центральной С—С-связи. Если происходит такое вращение, то, конечно, наблюдается потеря *анти*-стереоспецифичности:

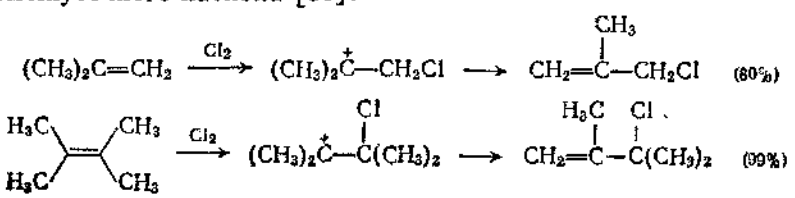


При хлорировании обнаруживается относительно меньшая тенденция к образованию продуктов *анти*-присоединения, чем при бромировании. Хотя хлорирование алифатических олефинов протекает в значительной степени как *анти*-присоединение, для фенилзамещенных олефинов часто преобладает *син*-присоединение [35, 36]:

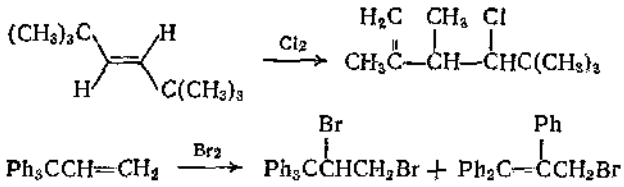


Эти результаты отражают различие в степени мостикового характера интермедиата. В случае алифатических олефинов образуется прочное мостиковое соединение, что ведет к высокой *анти*-стереоспецифичности. Наличие фенильной группы увеличивает карбкатионный характер бензильного углерода, присоединение гораздо менее стереоспецифично, причем предпочтительным становится *син*-присоединение. Из-за меньшей поляризуемости атом хлора менее эффективно, чем бром, способен образовывать мостик с олефином, поэтому для бромирования характерна, в общем, более высокая степень стереоспецифичности, чем для хлорирования [37].

Хлорирование может сопровождаться реакциями, характерными для промежуточного карбениевого иона. Разветвленные олефины могут давать продукты, которые являются результатом элиминирования протона из промежуточного катиона [38]:

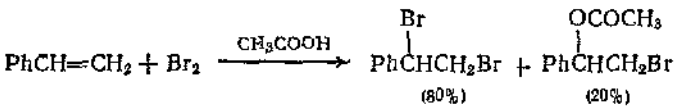


Наблюдаются также скелетные перегруппировки, но они существенны лишь в системах с большой склонностью к миграции [36, 39]:

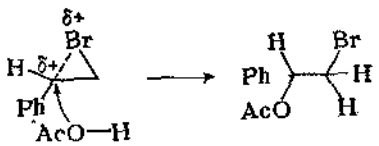


Поскольку галогенирование включает электрофильную атаку на олефин, заместители, которые увеличивают электронную плотность, ускоряют реакцию, тогда как электроноакцепторные заместители дают противоположный эффект. Бромирование простых алкенов происходит очень быстро, имеется очевидная тенденция к увеличению реакционной способности с увеличением числа алкильных заместителей. Некоторые данные обсуждаются в разд. 6.3 кн. 1.

В нуклеофильных растворителях положительно заряженный интермедиат может реагировать не только с галогенид-ионом, но и с растворителем. Например, при бромировании стирола в уксусной кислоте образуются значительные количества ацетоксибромпроизводного:

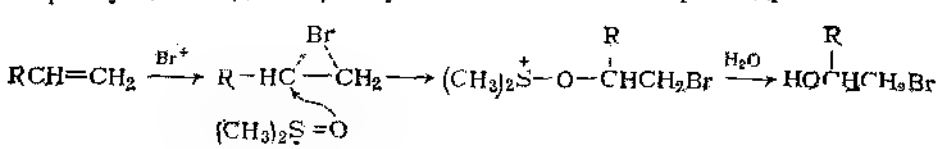


Ацетоксигруппа входит исключительно к бензильному атому углерода. Это находится в соответствии со структурой промежуточного бромониевого иона, как слабого мостикового иона:



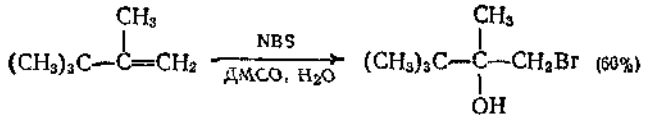
Нуклеофильная уксусная кислота атакует ион бромония предпочтительно по бензильному атому углерода, так как связь C—Br здесь более слабая и положительный заряд выше, чем на другом атоме углерода иона бромония. Добавление бромидов к реакционной смеси уменьшает количество ацетоксисоединения, подавляя конкуренцию между уксусной кислотой и бромид-иодом за электрофильную сторону в пользу бромид-иона за счет концентрационного эффекта.

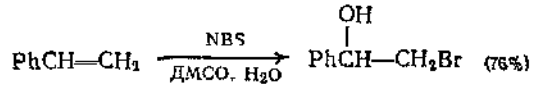
С синтетической точки зрения участие воды в реакции бромирования, приводящее к образованию бромгидринов, является, вероятно, наиболее важным примером участия нуклеофильного растворителя. В случае несимметричного иона бромония молекула воды реагирует с атомом углерода, имеющим наиболее выраженный характер карбениевого иона. Для предпочтительного введения воды концентрация конкурирующего бромид-иона должна быть как можно ниже В одном из методов для проведения таких реакций в качестве источника брома используют N-бромсукцинимид NBS, получая высокий выход бромгидринов:

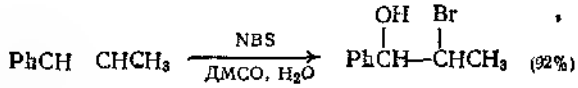


Особенно эффективным растворителем для этих реакций является диметилсульфоксид [40]. Реакция протекает с высокой степенью стерео-

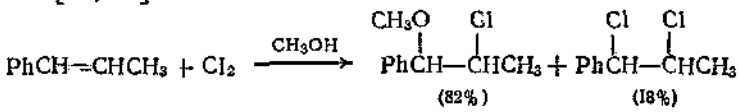
специфичности с предпочтительным *анти*-присоединением, исключающим участие дискретного промежуточного карбениевого иона. Как и при обычном бромировании, образование мостикового иона бромония объясняет *анти*-стереоспецифичность. При реакциях в диметилсульфоксиде (ДМСО) первоначально происходит атака растворителем, а затем реакция с водой с образованием бромгидрина. В соответствии с правилом Марковникова гидроксильная группа присоединяется к атому углерода, наиболее способному удерживать положительный заряд:



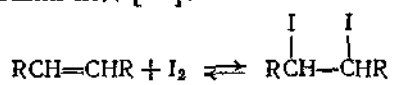




Хлорирование в нуклеофильных растворителях также может протекать с участием растворителя, например хлорирование фенилпропена в метаноле [36, 41]:

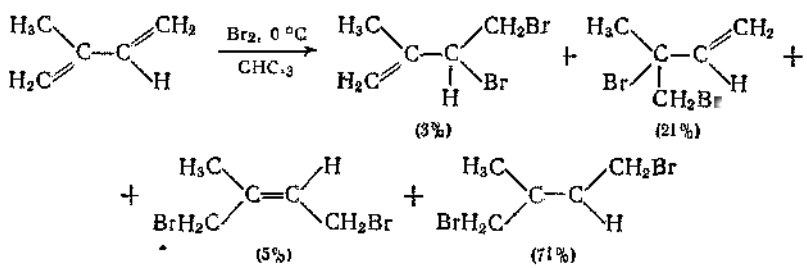


Присоединение иода к олефинам можно провести при фотохимическом инициировании реакции. Элиминирование иода катализируется избытком радикалов иода; можно получить дииодпроизводные, если удалять непрореагировавший иод [42]:



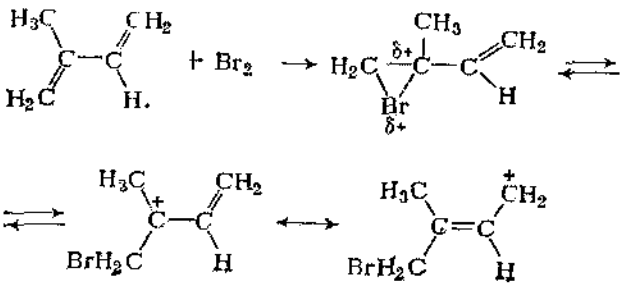
Дииодпроизводные очень чувствительны к свету и поэтому не очень часто используются в синтезах.

Сопряженные диены часто дают смесь продуктов галогенирования. Примером может служить изопрен [43]:



Первые два вещества являются продуктами 1,2-присоединения, т. е. оба атома галогена присоединяются к соседним атомам углерода, тогда как два других – продуктами 1,4-присоединения атомов брома к концам сопряженной системы. Электрофильная атака бромом сопряженной диеновой системы дает интермедиат типа аллильного катиона. Стабильность аллильной системы, по-видимому, уменьшает необходимость образования прочного иона бромония. Нуклеофильная атака бромид-ионом может проходить по любому из положительных центров аллильной

системы, в результате чего образуется смесь продуктов 1,2- и 1,4-присоединения:



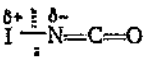
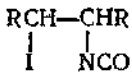
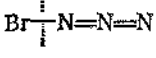
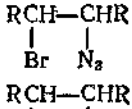
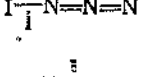
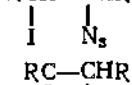
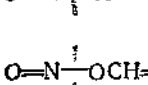
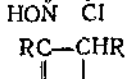
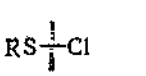
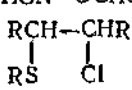
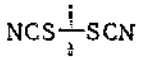
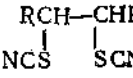
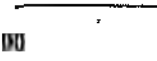
Были изучены аналогичные реакции хлорирования [44] и бромирования [45] бутадиена. Обе реакции дают смеси, содержащие несколько большие количества продуктов 1,2-присоединения, чем продуктов 1,4-присоединения.

3.6. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ДРУГИХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

Многие другие небольшие молекулы реагируют с олефинами, давая продукты присоединения. Здесь обсуждены те реакции, которые протекают по механизму, аналогичному уже рассмотренному для галогенирования. Некоторые из наиболее важных электрофильных реагентов представлены в табл. 3.4.

В отношении стереохимии и региоселективности различные реагенты ведут себя по-разному. Атаку на олефин начинает положительная часть реагента; для всех примеров, приведенных в табл. 3.4, предполагается образование мостикового интермедиата. Мостиковые интермедиаты могут быть симметричными и несимметричными, в зависимости

ТАБЛИЦА 3.4. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ К ОЛЕФИНАМ

Реагент	Контроль региоселективности	Стереоспецифичность в алифатических системах	Продукт	Литература
	Электронный (умеренный)	*анти* (высокая)		[45*а*]
	Электронный (умеренный)	*анти*		[45*б*]
	Электронный (сильный)	*анти* (высокая)		[45*в*]
	Электронный	?		[45*г*]
	Электронный	*анти*		[45*д*]
	Стерический (сильный)	*анти* (высокая)		[45*е*]
	Электронный (сильный)	*анти*		[45*ж*]

от способности атомов углерода рассредоточивать положительный заряд. Как показано в табл. 3.4, направление раскрытия мостикового интермедиата обычно определяется электронными факторами. Это значит, что присоединение заканчивается атакой нуклеофила по наиболее положительному атому углерода мостикового интермедиата. Однако, если мостиковый интермедиат достаточно прочен и положительный заряд сконцентрирован на гетероатоме, как в случае X=S, пространственные факторы перевешивают небольшие электронные различия между двумя атомами углерода и легкость подхода нуклеофила становится доминирующим фактором (стерический контроль). Другими словами, случай «электронного контроля» соответствует направлению присоединения, определяемому легкостью разрыва связи, т. е. в переходном состоянии более завершено разрушение связи, чем образование связи. В случае «стерического контроля» в переходном состоянии более выражено образование связи и раскрытие цикла происходит в направлении, в котором более легко завершается образование связи. Сравнение электронного контроля со стерическим при раскрытии цикла показано на рис. 3.2. Следует признать существование аналогии между факторами, определяющими преобладание электронного контроля по сравнению со стерическим при раскрытии цикла, и факторами, определяющими нуклеофильное замещение по S_N1- и S_N2-механизмам.

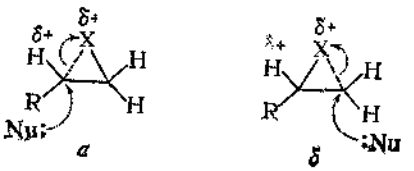
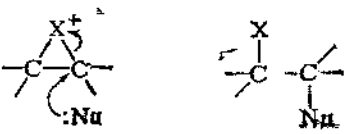
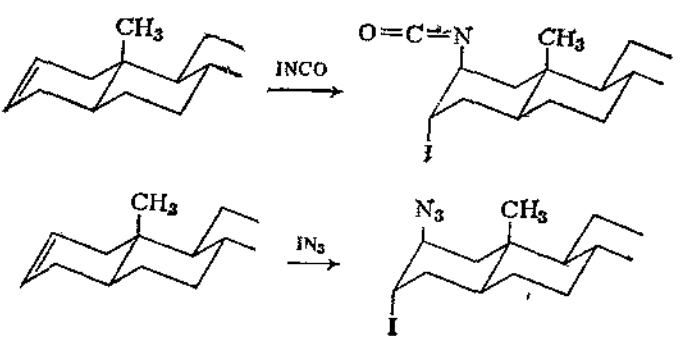


Рис. 3.2. Сравнение электронного и стерического контроля при раскрытии цикла: *а* – электронный контроль раскрытия цикла — нуклеофильная атака по наиболее положительному атому углерода, *б* — стерический контроль раскрытия цикла — нуклеофильная атака по наименее замещенному атому углерода.

Участие мостикового интермедиата ведет к *анти*-присоединению, поскольку нуклеофил раскрывает цикл, подходя с тыльной стороны:

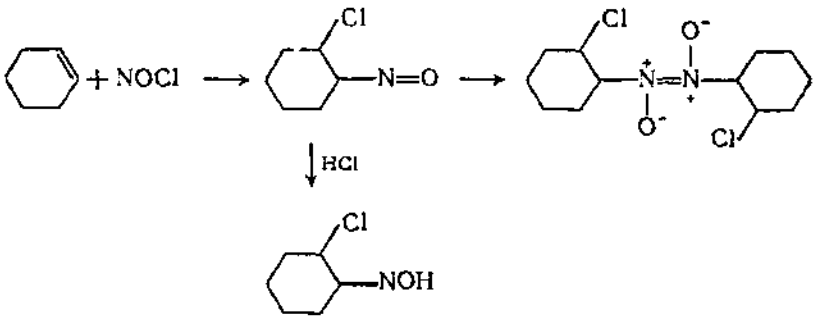


В циклических олефинах происходит диаксиальное присоединение [46, 47]:

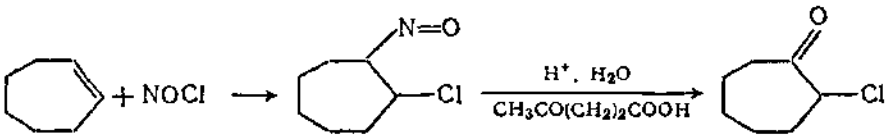


Присоединение нитрозилхлорида к олефинам сопровождается дальнейшими превращениями, если нитрозогруппа не является третичной.

Нитрозосоединения могут димеризоваться или перегруппировываться в более устойчивый изомер [48, 49]:

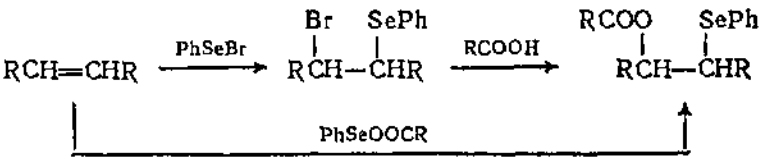


Гидролиз аддуктов нитрозилхлорида может быть удобным путем синтеза α-хлоркетонов [50]:

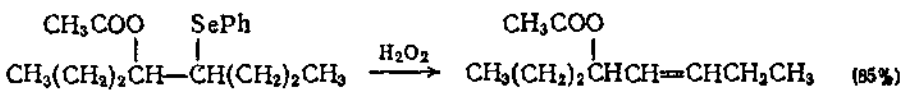


Гидролиз, по-видимому, протекает через таутомерную оксимную форму мономерного нитрозосоединения. Для реакции с гидроксиламином, образующимся при гидролизе оксима, используют левулиновую кислоту. Стереохимия присоединения нитрозилхлорида к олефинам исследовалась не очень широко. Для изученных систем описано как *син*-, так и *анти*-присоединение.

К алкенам присоединяются также фенилселенилгалогениды, фенилселенилтрифторацетаты и фенилселенилацетаты [51, 52]:



Эти аддукты используются в синтезах, так как селен легко элиминируется, окисляясь до оксида, например [51]:

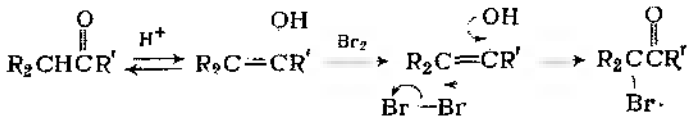


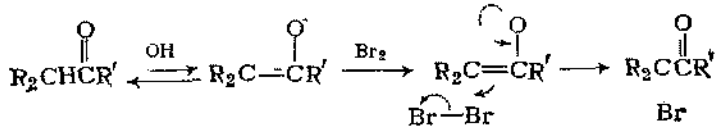
Суммарный процесс, таким образом, представляет собой окисление с перемещением двойной связи.

3.7. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ПО АТОМУ УГЛЕРОДА В α-ПОЛОЖЕНИИ К КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

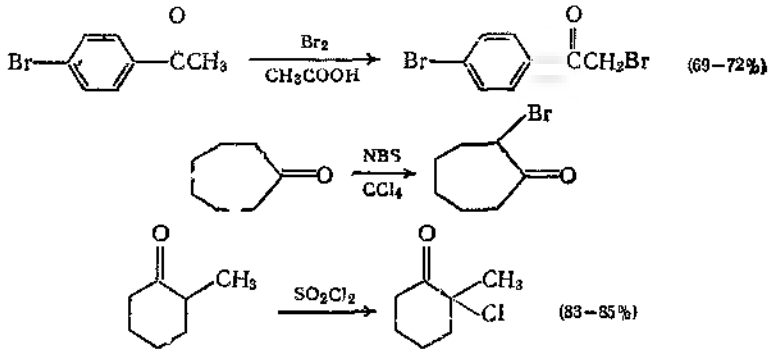
Хотя реакции кетонов и других карбонильных соединений с такими электрофилами, как бром, формально представляют собой процесс замещения, механизмы их тесно связаны с электрофильным присоединением к алкенам. Енол или енолят, образующийся из карбонильного соединения, является реакционноспособной частицей; первоначальная атака аналогична электрофильной атаке алкена. Реакция завершается воссозданием карбонильной связи, а не присоединением. Галогенирование кетонов, катализуемое кислотами и основаниями, кратко обсуж-

дающееся в гл. 7. кн. 1, является наиболее изученным примером таких реакций.



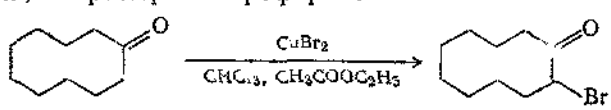


Для препаративных целей чаще всего используют галогены в уксусной кислоте [53]. Другими доступными галогенирующими агентами являются N-бромсукцинимид [54] и хлористый сульфурил [55]:

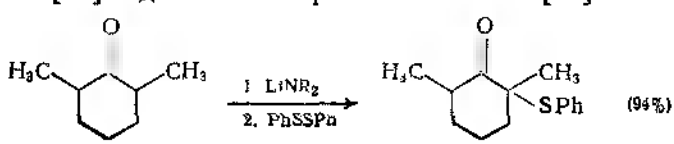


Поскольку в реакциях с бромом или хлором выделяется галогеноводород, они являются автокаталитическими. В реакции с N-бромсукцинимидом бромистый водород не образуется, поэтому этот метод можно использовать в случае соединений, чувствительных к кислотам.

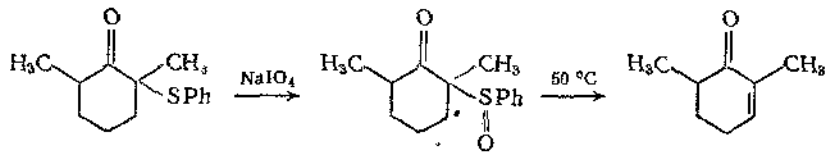
Как отмечалось в разд. 7.3 кн. 1, в определенных условиях галогенирование протекает быстрее, чем енолизация. В этих случаях место вступления заместителя в несимметричный кетон определяется относительной скоростью образования изомерных енолов. Из несимметричных кетонов обычно образуются смеси. Присутствие галогенов в качестве заместителей уменьшает скорость енолизации и замедляет скорость введения второго галогена к атому углерода. Поэтому в кислой среде обычно легко проходит моногалогенирование. Галогенирование, катализуемое основаниями, дает преимущественно полигалогенированные продукты. Эффективным методом моногалогенирования кетонов является использование хлорида [56] и бромида меди(II) [57] в органических растворителях, например в хлороформе:



Заместители, содержащие серу, можно ввести к углеродному атому в α положении к карбонильной группе реакцией енолята с дисульфидом Такую реакцию можно успешно провести в случае сложных эфиров [59], кетонов [59] и дианионов карбоновых кислот [60]:

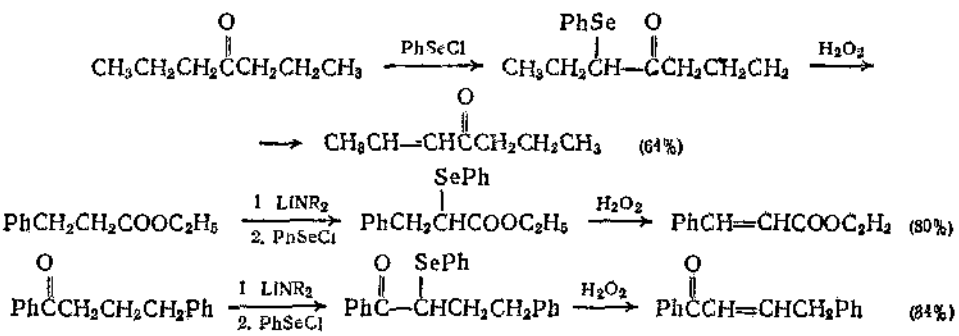


Такие α-замещенные соединения могут быть использованы для введени двойной связи в α,β-положение к карбонильной группе. Сульфиды окис ляются до сульфоксидов, которые подвергаются термолизу с образова нием α,β-ненасыщенных карбонильных соединений:



Исходными веществами могут служить кетоны или сложные эфиры.

Имеются аналогичные методы с участием органических селенидов Реакции кетонов и альдегидов с фенилселенилхлоридом протекают легкс с образованием α-селенопроизводных; механизм, по-видимому, аналогичен механизму α-галогенирования. Кетоны и сложные эфиры могут быть превращены в α-селенопроизводные и другим путем — реакцией енолятов с фенилселенилхлоридом. α-Селенопроизводные служат исходными веществами для получения α,β-ненасыщенных карбонильных соединений [61, 62], так как окисление их пероксидом водорода ведет к элиминированию PhSeOH:



3.8. ГИДРОБОРИРОВАНИЕ

Присоединение диборана и замещенных боранов к двойной углерод-углеродной связи лежит в основе очень важного метода синтеза спиртов. Такое присоединение называется *гидроборированием*. Эта реакция была открыта относительно недавно (в 50-х годах) Брауном. Впоследствии Браун разработал другие способы использования борорганических интермедиатов. Реакции гидроборирования протекают как одностадийное присоединение. Диборан или замещенные бораны предоставляют нужные В—Н-связи За исключением пространственно очень затрудненных олефинов, реакция протекает быстро до тех пор, пока не прореагируют все В—Н-связи, давая триалкилбораны. Диборан можно получить из борогидрида натрия и трехфтористого бора:

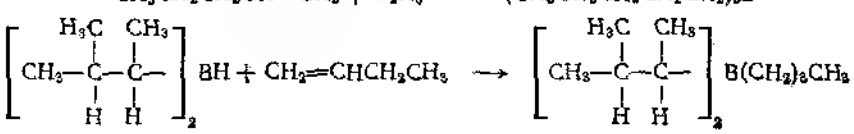
$$3NaBH_4 + 4BF_3 \longrightarrow 2B_2H_6 + 3NaBF_4$$

Его растворы в тетрагидрофуране выпускаются промышленностью Другой промышленный реагент — комплекс борана с диметилсульфидом:

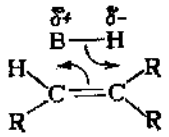
$$H_3\bar{B}—\overset{+}{S}(CH_3)_2$$

Его можно хранить дольше, чем диборан; в отношении алкенов он проявляет аналогичную реакционную способность [63].

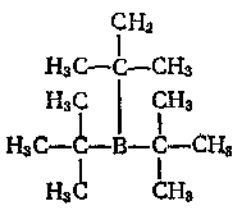
$$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 + B_2H_6 \longrightarrow (CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2)_3B$$



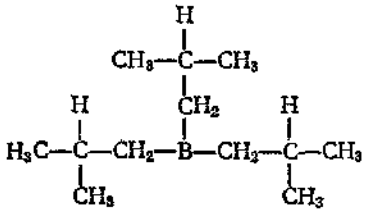
Исследования многих олефинов показали, что B—H-присоединение очень селективно как в отношении ориентации (региоселективность), так и в отношении стереохимии Первоначально бор связывается с *менее замещенным* атомом углерода олефина. Пространственные и электронные факторы влияют в одном направлении, способствуя такой ориентации. Бор менее электроотрицателен, чем водород. Частичный положительный заряд, который возникает в переходном состоянии, лучше рассредоточивается более замещенным концом кратной связи:



Присоединение идет по правилу Марковникова, но, в отличие от известных примеров присоединения кислот к олефинам, водород *не* является наиболее положительной частью атакующего реагента. Пространственные факторы также способствуют присоединению атома бора к менее замещенному концу кратной связи. Если имеются сильно разветвленные алкильные цепи, то в конечном триалкилборане возникают значительные пространственные затруднения. Эти неблагоприятные пространственные эффекты уменьшаются при присоединении бора к менее замещенному атому углерода.

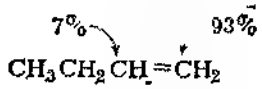


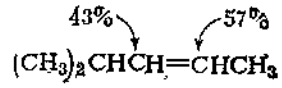
сильные несвязные взаимодействия

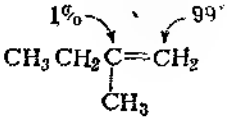


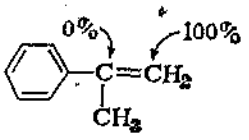
несвязные взаимодействия уменьшены

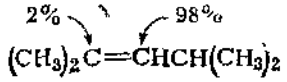
Высокая селективность определяется электронными и пространственными эффектами, действующими в одном направлении в реакции присоединения. Ниже приведены некоторые примеры систем [63*а*], для которых была определена региоселективность присоединения в реакциях гидроборирования.











Можно ожидать, что направляющий пространственный эффект будет становиться значительно более важным, если увеличивается замещенность у атома бора и возрастают его пространственные требования. Этот эффект можно использовать для увеличения селективности гидроборирования. При соответствующем соотношении реагентов гидробори-

рование некоторых пространственно-затрудненных олефинов может быт… остановлено на промежуточной стадии:

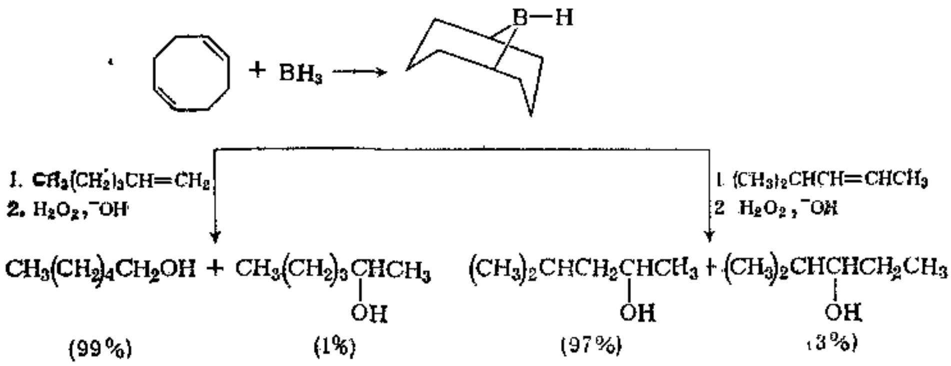
$$2(CH_3)_2C{=}CHCH_3 + BH_3 \longrightarrow \Big[(CH_3)_2CH\underset{}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}H-\Big]_2BH$$

$$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 + BH_3 \longrightarrow (CH_3)_2CH\overset{BH_2}{\overset{|}{C}}(CH_3)_2$$

Если эти замещенные бораны используются затем для гидроборирования других олефинов, селективность увеличивается. Например, если для гидроборирования гексена-1 использовать диборан, то окисление полученного борана дает 94% гексанола-1 и 6% гексанола-2 Гидроборирование бис(3-метилбутил-2)бораном с последующим окислением дает 99% гексанола-1 и только 1% гексанола-2 Аналогичные соотношения наблюдались и для других олефинов. Стирол, например, дает 80% 2-фенилэтанола и 20% 1 фенилэтанола, если обработать его дибораном, а затем окислить. При использовании бис(3-метилбутил-2)борана образуется 98% 2-фенилэтанола и только 2% 1-фенилэтанола:

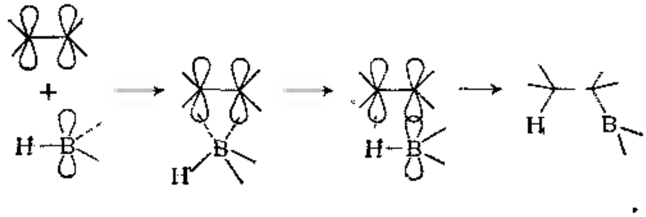
$$\Big[(CH_3)_2CH\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-\Big]_2BH + PhCH{=}CH_2 \longrightarrow \xrightarrow[{}^{-}OH]{H_2O_2} PhCH_2CH_2OH \quad (98\%)$$

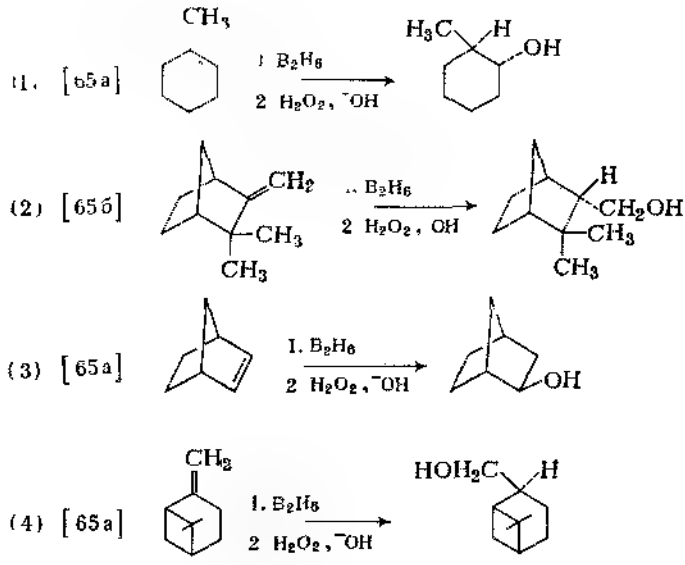
Бициклический диалкилборан, получаемый при гидроборировании циклооктадиена-1,5, дает аналогичное увеличение селективности при гидроборировании других олефинов [64]:



Этот реагент обычно называют 9-BBN сокращение (английское) систематического названия 9-борабицикло[3 3 1]нонана.

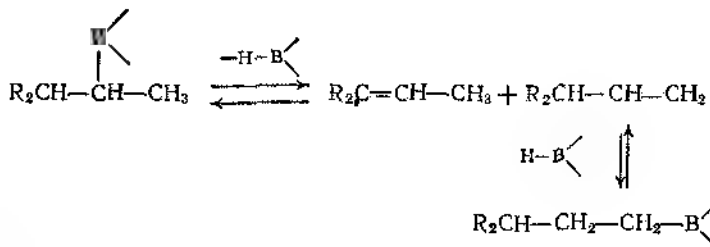
Стереохимию присоединения в реакциях гидроборирования легко предсказать. Реакция протекает стереоспецифично как *син*-присоединение через четырехцентровое переходное состояние с одновременным связыванием атомов бора и водорода Поэтому обе новые связи С—В и С—Н образуются с одной и той же стороны кратной связи. В теории молекулярных орбиталей реакция присоединения рассматривается как взаимодействие олефиновых π-орбиталей со свободными *p*-орбиталями трехвалентного бора. Образование связи углерод—бор сопровождается синхронным разрывом связи В—Н [65].



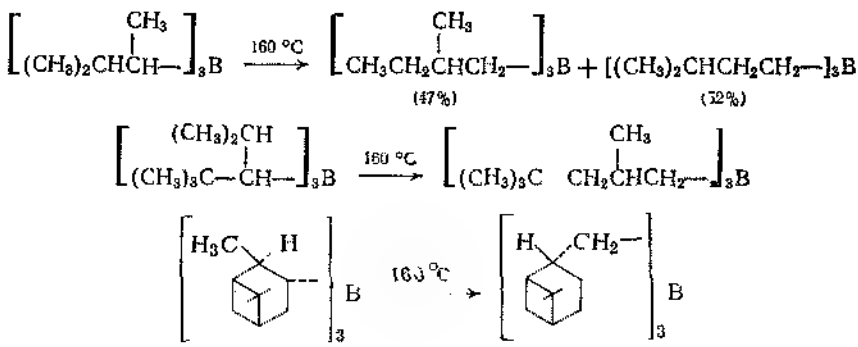


Некоторые примеры, иллюстрирующие предпочтительность *син*-присоединения с менее затрудненной стороны молекулы, приведены на схеме 3.5.

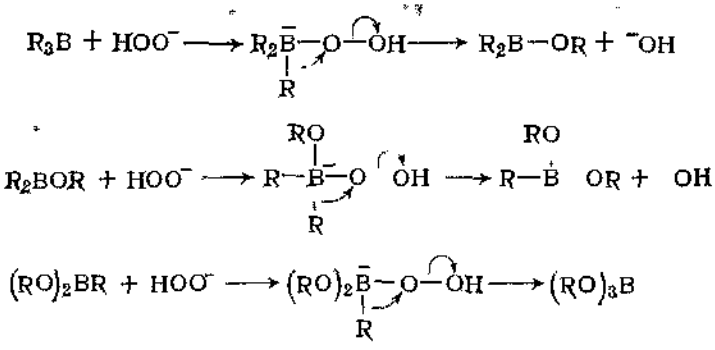
Гидроборирование является термически обратимым процессом. При 160 °С и выше происходит элиминирование ВН-фрагментов из алкилборанов, но и в этой температурной области равновесие все же сдвинуто в сторону продукта присоединения. Такое обратимое присоединение ведет к миграции бора к менее замещенному атому углерода в серии реакций элиминирования и присоединения:



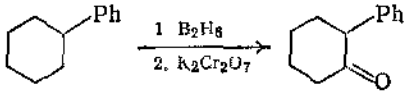
Миграция не может происходить через полностью замещенный атом углерода, так как невозможно элиминирование. Ниже приведены некоторые примеры термической изомеризации боранов.



Ворорганические соединения, образующиеся при гидроборировании *или изомеризации*, представляют интерес для органического синтеза благодаря последующим превращениям, которым они подвергаются. Еще в ранних работах было показано, что атом бора можно заменить *на гидроксильную группу, аминогруппу и атом галогена. Тем самым* последовательностью реакций присоединения - замещения можно превратить алкены во многие другие типы органических соединений. Наиболее широко используется *реакция окисления* бороргани*ческих соединений* до спиртов. Для окисления в качестве реагента используют водно-щелочные растворы пероксида водорода. Механизм приведен ниже:



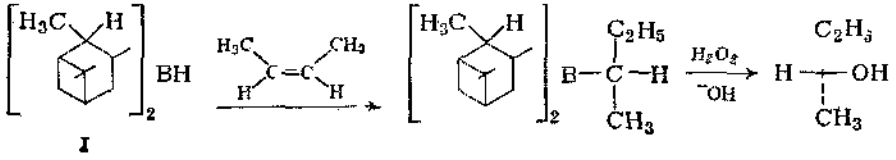
Связи R—O—B гидролизуются в процессе окисления, в результате образуется спирт. Следует отметить, что механизм окисления включает серию B—O-миграций алкильных групп, которые мигрируют со своими связующими электронами. Общим стереохимическим результатом окисления является замещение связи C—B с сохранением конфигурации. В сочетании с описанными ранее закономерностями ориентации эти результаты позволяют достоверно предсказать структуру и стереохимию спиртов, получаемых при гидроборировании — окислении. Некоторые примеры реакций показаны на схеме 3.5 * Недавно были открыты условия, позволяющие окислять бороргани*ческие соединения* до спиртов с использованием в качестве окислителя молекулярного кислорода [66]. Более сильные окислители замещают бор и окисляют замещенный атом углерода, давая кетоны [67]:



Атом бора можно заменить на NH_2-группу [68]. Это превращение можно осуществить с помощью хлорамина или гидроксиламин-О-сульфокислоты. Механизм этой реакции очень похож на механизм окисления бороргани*ческих соединений* пероксидом водорода. Азотсодержащие

---

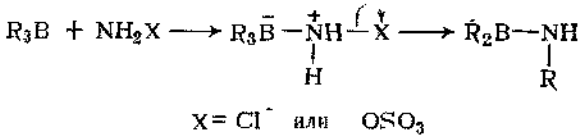
* Одно из важнейших направлений использования высокой стереоспецифичности процессов гидроборирования с последующим окислением — проведение асимметрических синтезов с исключительно высоким оптическим выходом, например.



I

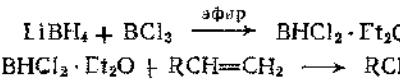
Используя в качестве реагента оптически активный диизопинокамфенилборан I получают *R* бутанол-2, оптическая чистота которого близка к 100% (*Brown H. C., Zweifel G.* — *J. Am. Chem. Soc. 1961, v. 83, № 2, p. 486—487*) — *Прим. ред.*

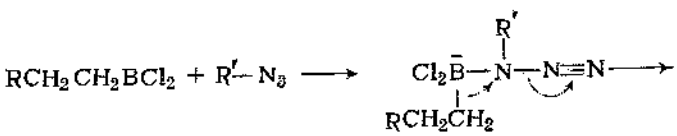
реагенты реагируют в качестве нуклеофилов, присоединяясь к бору, затем происходит перегруппировка с выбросом хлорид-иона или сульфат-иона. При гидролизе связей B N выделяется амин.

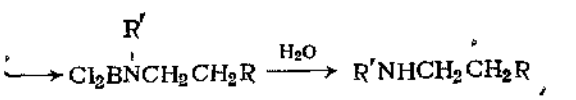


X = Cl^- или OSO_3

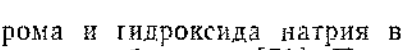
Вторичные амины образуются при реакции тризамещенных боранов с азидами. Наиболее эффективно для этих целей использование моноалкилдихлорборанов, которые получаются при реакции алкена с $BHCl_2 \cdot Et_2O$ [69]. Полная последовательность реакций и механизм последних стадий приведены ниже.



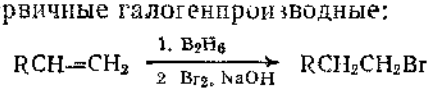




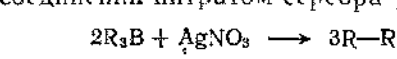
Бороорганические интермедиаты можно также использовать для синтеза алкилгалогенидов. Замена бора на иод происходит быстро в присутствии основания [70]. Только две алкильные группы бороорганического соединения эффективно используются в случае первичных алкильных групп и лишь одна в случае вторичных алкильных групп.



Использование брома и гидроксида натрия в аналогичных реакциях дает с хорошим выходом бромиды [71]. Поскольку атом галогена замещает атом бора, региоселективность таких реакций противоположна прямому присоединению галогеноводорода. Олефины с концевой двойной связью дают первичные галогенпроизводные:



Хотя каждая из приведенных реакций является важным методом специфического введения функциональных групп в органические молекулы, ни одна из них не является прямым методом удлинения углеродного скелета. Однако в других работах, снова главным образом из лаборатории Х. Брауна, было показано, что бороорганические соединения, получаемые в реакциях гидроборирования, могут вступать в многочисленные реакции, позволяющие успешно наращивать углеродный скелет. Одна из первых открытых реакций этого типа заключается в обработке бороорганических соединений нитратом серебра [72]:



Предполагают, что происходит перенос электрона, приводящий к образованию радикальных интермедиатов. Последние взаимодействуют с образованием новой углерод-углеродной связи между двумя алкильными группами. Эта реакция имеет определенные ограничения, так как ее можно использовать только для синтеза симметричных соединений.

Открытие протекающей в мягких условиях реакции оксида углерода с борорганическими соединениями привело к развитию методов, которые позволяют синтезировать из борорганических соединений первичные и третичные спирты, а также кетоны [73]. Характер продуктов определяется выбором условий реакции, при которых происходит миграция алкильных групп от бора к углероду. Если борорганические соединения нагревать с оксидом углерода при 100—125 °С, мигрируют все алкильные группы и после окисления получается третичный спирт:

$$R_3B + CO \longrightarrow [R_3\bar{B}-C\equiv\overset{+}{O}] \longrightarrow [O=B-CR_3] \xrightarrow{H_2O_2,\ {}^-OH} HOCR_3$$

Прибавление воды к реакционной смеси приостанавливает реакцию после миграции двух алкильных групп от атома бора к углероду. Последующее окисление реакционной смеси на этой стадии дает диалкилкетоны [74]:

$$R_3B + CO \xrightarrow{H_2O} \left[\begin{matrix} HO & OH \\ & | \\ RB- & CR_2 \end{matrix}\right] \xrightarrow[NaOH]{H_2O_2} R_2CO$$

Если карбонилирование проводить в присутствии борогидрида натрия или борогидрида лития, то образуются первичные спирты [75]. Гидридные восстанавливающие агенты реагируют с продуктом, образующимся на первой стадии миграции:

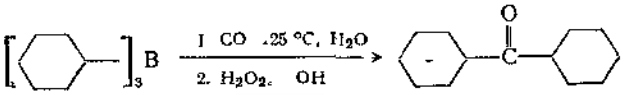
$$R_3\bar{B}-\overset{+}{C}\equiv O \longrightarrow R_2B-\underset{|}{\overset{R}{C}}=O \xrightarrow{{}^-BH_4} RCH_2OH + 2ROH$$

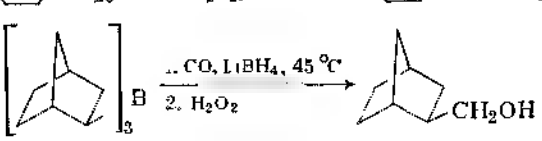
Следует отметить, что в последнем синтезе используется только одна треть из общего числа алкильных групп, имеющихся в исходном борорганическом соединении, что накладывает определенные ограничения

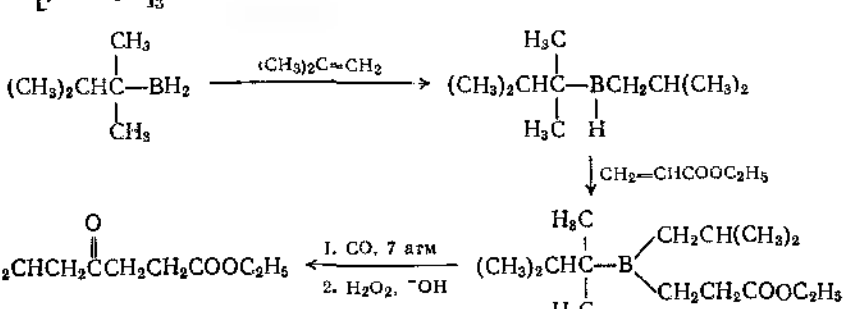
СХЕМА 3.6. СИНТЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРБОНИЛИРОВАНИЯ БОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

(1) [73] $\left[\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3CH_2CH- \end{matrix}\right]_3B \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ {}^-OH]{1.\ CO,\ 125\ ^\circ C} \left[\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3CH_2CH- \end{matrix}\right]_3COH$ (87%)

(2) [74] $[CH_3(CH_2)_3]_3B \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ {}^-OH]{1.\ CO,\ 125\ ^\circ C,\ H_2O} CH_3(CH_2)_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_3CH_3$ (90%)

(3) [74]  (90%)

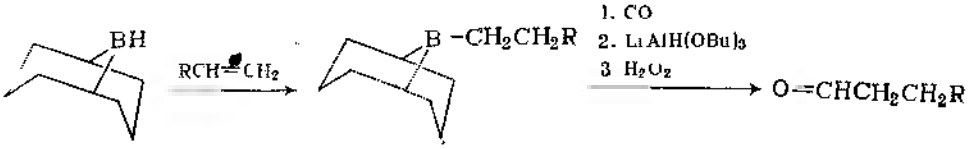
(4) [75в] 

(5) [76] 

в случае ценных олефинов. Остающиеся алкильные группы превращаются в негомологичные спирты, возникает проблема разделения продуктов

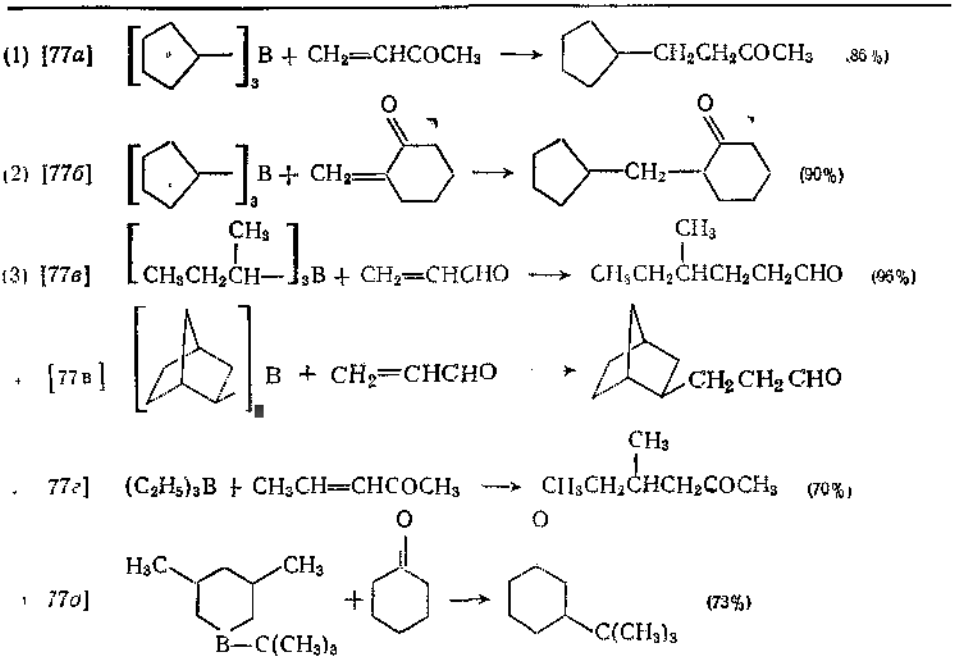
Многочисленные методы синтеза кетонов были дополнены реакцией, позволяющей синтезировать несимметричные кетоны. 2,3-Диметилбутен можно гидроборировать в определенных условиях до моноалкилборана, называемого «тексилбораном». Это соединение затем можно последовательно алкилировать двумя олефинами, которые имеют структуру, необходимую для создания двух групп искомого кетона (см. пример 5 в схеме 3.6) «Тексильная» группа мигрирует труднее, чем менее разветвленные алкильные группы. Если карбонилирование и миграцию проводить так, чтобы мигрировали только две группы, то окисление приведет к нужному кетону [76].

Был разработан также метод синтеза альдегидов из олефинов с использованием реакции карбонилирования [77]. Для гидроборирования олефина используют реагент 9 BBN, получаемый при гидроборировании циклооктадиена-1,5. Карбонилирование полученного триалкилборана происходит с селективной перегруппировкой экзоциклической алкильной группы. Окисление приводит к искомому альдегиду. Функциональные группы в исходном олефине (сложноэфирные и нитрильные) не мешают получению альдегида.

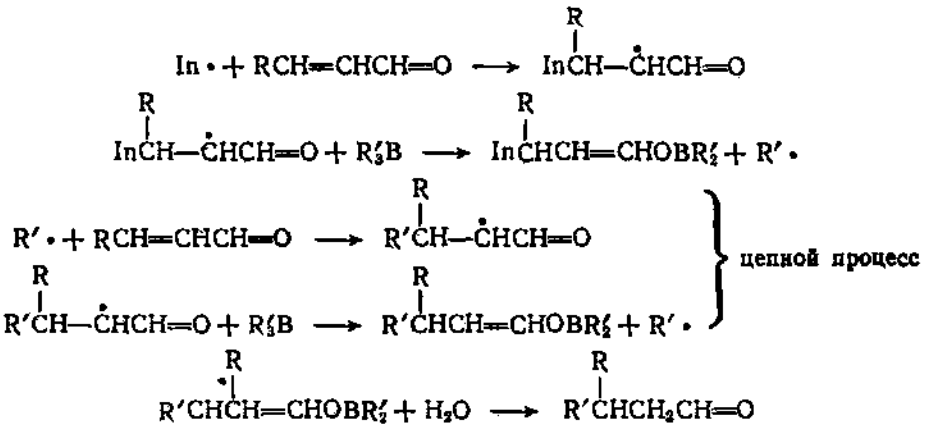


Были разработаны условия алкилирования алкильных групп в борорганических соединениях некоторыми сопряженными олефинами и реакционноспособными галогенидами. Обычные α,β ненасыщенные карбонильные соединения, например акролеин и метилвинилкетон (см. также примеры в схеме 3.7), алкилируют борорганические соединения. Было

СХЕМА 3.7. СИНТЕЗЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ БОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

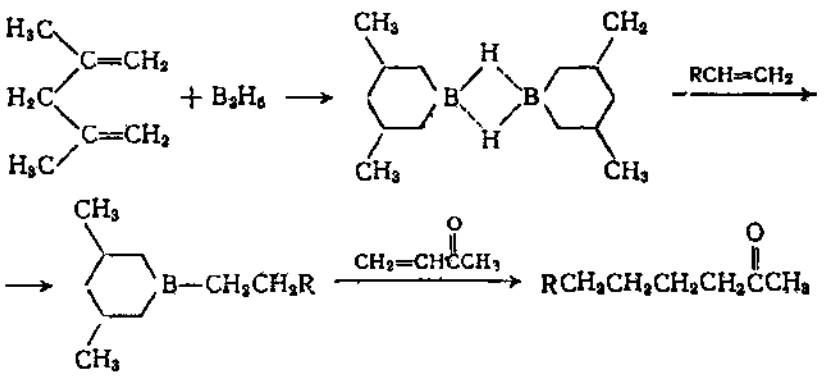


доказано, что алкилирование протекает через свободнорадикальный интермедиат [78] (In· — инициатор радикальной реакции):

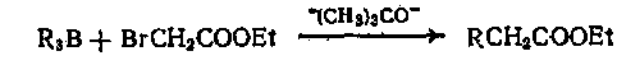


Поэтому нельзя считать, что такое алкилирование всегда будет происходить с сохранением конфигурации, что характерно для окисления и карбонилирования борорганических соединений [79].

В видоизмененном варианте этой реакции используют циклические триалкилборорганические соединения (боринаны, если цикл шестичленный). Они получаются при реакции диборана сначала с диеном, а затем — с вводимой алкильной группой [80].



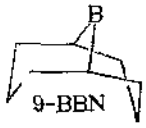
В другом эффективном методе алкилирования борорганических соединений используют реакции с очень реакционноспособными алкилгалогенидами, особенно с α-галогенкарбонильными соединениями [81]. Например, было найдено, что этиловый эфир бромуксусной кислоты алкилирует ряд триалкилборанов с хорошими выходами:



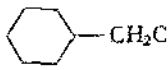
Наиболее эффективно такие синтезы проводят с использованием триалкилборана, полученного из олефина, который хотят проалкилировать, и диалкилборана 9-BBN.

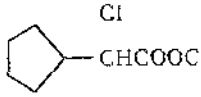
Преимуществом метода является использование всего исходного олефина. Прямое гидроборирование олефина до соответствующего триалкилборана позволяет использовать лишь одну из трех алкильных групп, участвующих в реакции. α-Галогенкетоны и α-галогеннитрилы также способны алкилировать борорганические соединения. Ряд примеров таких реакций приведен в схеме 3.8.

Механизм таких реакций в основном аналогичен механизму окисления борорганических соединений до спиртов. Предполагают, что енолят галогенэфира или галогенкетона реагирует с бораном. Затем происходит элиминирование галогенида, после чего следует миграция одного

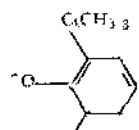


(1) [81*a*] 9-BBN=$(CH_2)_3CH_3$ + $BrCH_2COOC_2H_5$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$ $CH_3(CH_2)_4COOC_2H_5$ (50%)

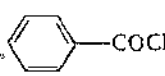
(2) [81*a*] 9-BBN + $BrCH_2COOC_2H_5$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$  (62%)

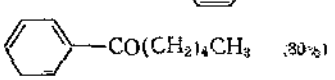
(3) [81*a*] 9-BBN + $C_2H_5CHCOOC_2H_5$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$  (90%)

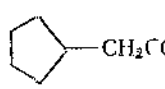
(4) [81*б*] 9-BBN $CH_2CH(CH_3)_2$ + $BrCH_2CHCOOC_2H_5$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$

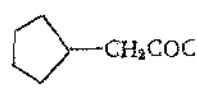


$\longrightarrow$ $(CH_3)_2CHCH_2CHCOOC_2H_5$ (81%)

(5) [81*в*] 9-BBN—$(CH_2)_3CH_3$ +  $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$

$\longrightarrow$  (30%)

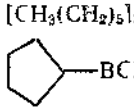
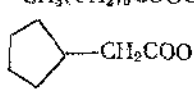
(6) [81*в*] 9-BBN + $(CH_3)_3CCOCH_2Br$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$  (77%)

(7) [81*г*] 9-BBN + $BrCH_2COCH_3$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$ 

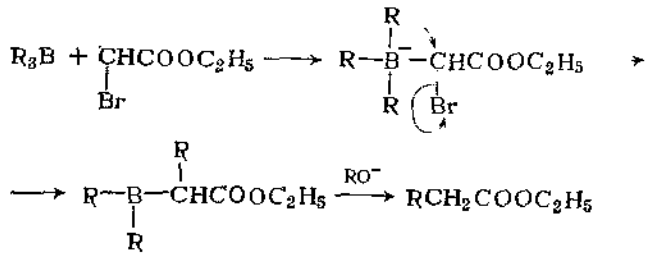
(8) [81*д*] 9-BBN—$CH_2CH_2CH_3$ + $ClCH_2CN$ $\xrightarrow{^-OC(CH_3)_3}$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CN$ (76%)

(9) [81*е*] $[CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}H-]_3B$ + $N_2CHCOCH_3$ $\longrightarrow$ $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2COCH_3$

(10) [81*ж*] $[CH_3(CH_2)_5]_3B$ + $N_2CHCOOC_2H_5$ $\longrightarrow$ $CH_3(CH_2)_6COOC_2H_5$

(11) [84]  + $N_2CHCOOC_2H_5$ $\longrightarrow$  (71%)

из заместителей у атома бора. В соответствии с этим механизмом наблюдается сохранение конфигурации мигрирующей группы [82].



В родственных реакциях используют α-диазоэфиры и α-диазокетоны [83, 84].

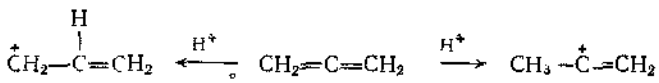
$$RBCl_2 + N_2CHCOOCH_3 \longrightarrow RCH_2COOCH_3$$

На стадии миграции молекулярный азот действует как уходящая группа. Наилучшие результаты были достигнуты при реакции с диалкилхлорборанами или с алкилдихлорборанами [84].

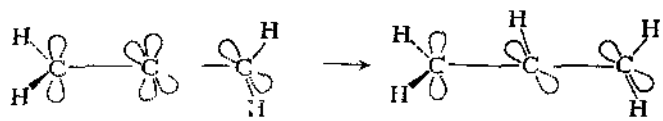
Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что борорганические соединения являются интермедиатами для многих синтезов. Реакции гидроборирования — окисления стали важным методом синтеза спиртов, а реакции карбонилирования и алкилирования, по-видимому, найдут широкое применение в синтезе. Бораны являются восстанавливающими агентами, однако восстановление идет достаточно медленно, так что сложноэфирная, циано- и нитрогруппы не мешают гидроборированию. В то же время кетоны, альдегиды, карбоновые кислоты и амиды легко восстанавливаются бораном, и такие реакции восстановления могут конкурировать с гидроборированием [85].

3.9. ПРИСОЕДИНЕНИЕ К АЛЛЕНАМ И АЛКИНАМ

Необходимо отдельно рассмотреть механизм электрофильного присоединения к алленам и алкинам. Атака аллена протоном может привести к аллильному катиону или к пропенильному катиону:

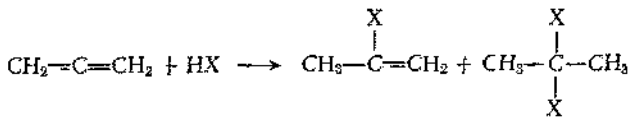


Предположение, что должен образоваться наиболее стабильный аллильный катион, не учитывает стерео- и электронные аспекты реакции. Протонирование по центральному атому углерода без вращения концевых метиленовых групп ведет к первичному карбениевому иону, не стабилизованному за счет резонанса, так как оставшаяся π-связь ортогональна к свободным *p*-орбиталям. Поэтому прямое образование аллильного катиона является более сложным процессом, чем протонирование.

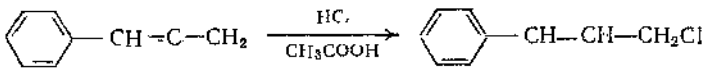


Подробно было изучено присоединение HCl, HBr и HI к аллену [86]. Во всех случаях галоген в продукте находился у центрального атома углерода, так что протонирование происходило по концевому атому углерода. Первоначально образовавшийся продукт вступал в

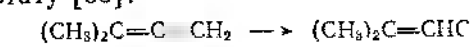
дальнейшую реакцию присоединения, давая 2,2-дигалогенпропаны. Образуются также димеры, но мы не будем их здесь рассматривать.



Присутствие фенильной группы приводит к продукту, образующемуся путем протонирования по центральному атому углерода [87]:

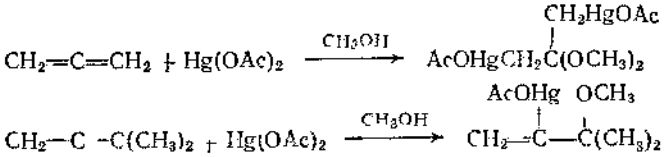


Наличие двух алкильных групп, как в 1,1-диметилаллене, приводит к такому же результату [88]:

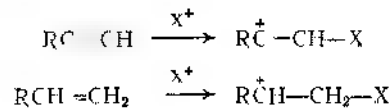


Эти заместители, по-видимому, стабилизуют катион, который образуется при протонировании по центральному атому углерода. Даже если аллильное сопряжение не эффективно в переходном состоянии, алкильные и арильные заместители могут стабилизовать возникающий заряд.

При меркурировании ацетатом ртути наблюдается такая же региоселективность, как и при присоединении галогеноводородов. Электрофильный атом ртути связывается с концевым атомом углерода аллена, но в случае 1,1-диметилаллена он присоединяется к С-2 [89] В реакции с метилалленом выделены оба продукта.



Алкины вступают в реакции присоединения с типичными электрофильными реагентами, обсуждавшимися подробно для алкенов. Обычно алкины менее реакционноспособны. Основное различие реакционной способности обусловлено значительно более высокой энергией винильного катиона, промежуточно образующегося при электрофильной атаке алкина, по сравнению с энергией алкильного карбениевого иона, образующегося из алкена.



Это различие энергий составляет приблизительно 10 ккал/мол и зависит от природы электрофила X^+ и изучаемой системы [90]. В табл. 3.5 приведены некоторые данные о реакционной способности алкенов по сравнению с алкинами.

Наибольшее значение при определении относительных скоростей имеет используемый растворитель. Так, большое отношение скорости реакций *алкен : алкин* найдено для органических растворителей с низкой диэлектрической постоянной (уксусная кислота), но скорости реакций сравнимы, когда в качестве растворителя используют воду. Это справедливо не только для реакции гидратации, но и для реакции бромирования. Полярные растворители, особенно вода, очевидно, способны уменьшать разницы в энергии двух переходных состояний. Не вполне ясно, достигается ли это очень сильной сольватацией или каким-то другим механизмом. Присоединение трифторуксусной кислоты к алкенам и алкинам также протекает с близкими скоростями [91].

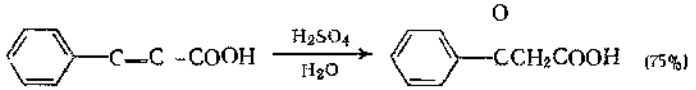
ТАБЛИЦА 3.5. ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИОННЫЕ СПОСОБНОСТИ АЛКЕНОВ И АЛКИНОВ [90]

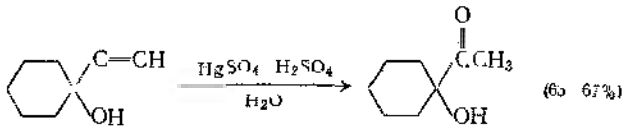
	Отношение констант скоростей второго порядка (алкен : алкин) в реакциях		
	бромирования (уксусная кислота)	хлорирования (уксусная кислота)	гидратации (кислота, вода)
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$ $CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$	$1{,}8 \cdot 10^5$	$5{,}3 \cdot 10^5$	3,6
транс-$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$ $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$	$3{,}4 \cdot 10^5$	$\sim 1 \cdot 10^5$	16,6
$PhCH{=}CH_2$ $PhC{\equiv}CH$	$2{,}6 \cdot 10^3$	$7{,}2 \cdot 10^2$	0,65

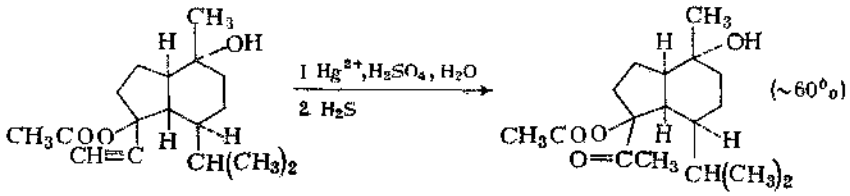
СХЕМА 3.9. СИНТЕЗЫ КЕТОНОВ ГИДРАТАЦИЕЙ АЛКИНОВ С КОНЦЕВОЙ ТРОЙНОЙ СВЯЗЬЮ В ПРИСУТСТВИИ КИСЛОТЫ И ИОНА РТУТИ

(1) [93а] $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH \xrightarrow[H_2SO_4]{HgSO_4} CH_3(CH_2)_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (79%)

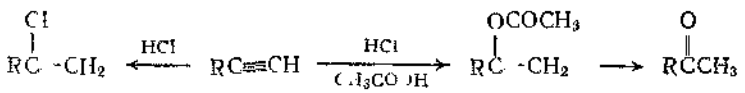
(2) [93б]

(3) [93в] 

(4) [93г] 

(5) [93д] 

Реакции присоединения к алкинам, катализуемые кислотами, идут по правилу Марковникова. Однако первоначальные продукты присоединения не всегда устойчивы. Например, при присоединении уксусной кислоты образуются ацетаты енолов, которые легко превращаются в соответствующие карбонильные соединения [92]:



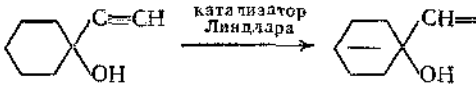
В водных растворах образуются енолы, которые легко превращаются в карбонильные соединения.*

Реакция гидратации ацетиленов с концевой тройной связью, катализуемая ионом ртути, является важным методом синтеза метилкетонов. Реакцию можно также использовать и для ацетиленов с трой-

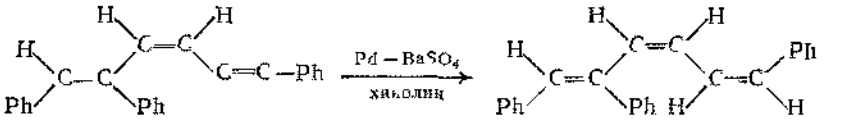
* Реакция гидратации ацетилена в присутствии солей ртути — *реакция Кучерова* — открыта М. Г. Кучеровым (1850–1911 гг.) в 1881 г. — *Прим. ред.*

СХЕМА 3.10. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛКИНОВ В АЛКЕНЫ

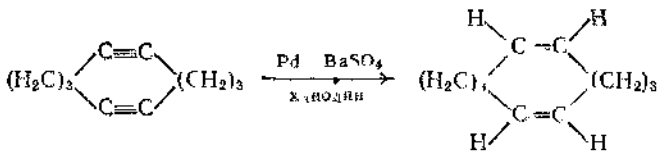
Каталитическое восстановление

(1) [95а] 

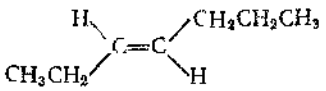
(>90%)

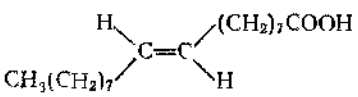
(2) [95б] 

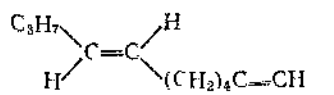
(90%)

(3) [95] 

Восстановление растворяющимися металлами

(4) [95в] $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{Na\ NH_3}$ 
(97–99%)

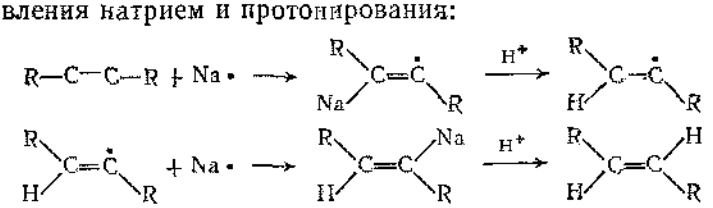
(5) [95г] $CH_3(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)\text{-}COOH \xrightarrow[NH_3]{Li}$ 
(97,5%)

(6) [95д] $C_3H_7C{\equiv}C(CH_2)_4C{\equiv}CH \xrightarrow[-40\ ^\circ C]{1\ NaNH_2,\ 2\ Na\ NH_3}$ 
(75%)

ной связью в глубине молекулы, если они симметричны. Несимметричные алкины, как и следовало ожидать, дают смесь двух возможных кетонов [93]. Некоторые примеры гидратации ацетиленов приведены на схеме 3.9.

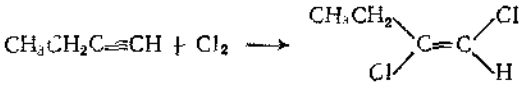
Присоединение 1 моль водорода к тройной углерод-углеродной связи можно провести стереоспецифично. Каталитическое восстановление приводит к *цис*-изомеру. Наиболее часто используется «катализатор Линдлара», представляющий собой отравленный свинцом палладий на карбонате кальция [94]. Используется также палладий на $BaSO_4$ [95]. В схеме 3.10 приведены некоторые примеры этих реакций. Для проведения такого восстановления используют и другие каталитические системы. Многие конкретные примеры приведены в обзорах по каталитическому гидрированию [96]. Для получения *транс*-алкена проводят восстановление металлами в жидком аммиаке.

Предполагают, что реакция включает две последовательности стадий восстановления натрием и протонирования:

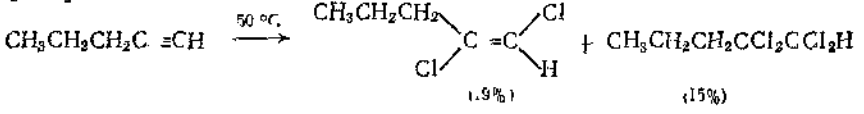


Предпочтительность образования *транс*-изомера является результатом того, что протонирование и восстановление проходят быстрее, чем изомеризация винильного радикального центра [97]. В другом методе для превращения ацетиленов в *транс*-олефины используют алюмогидрид лития [98].

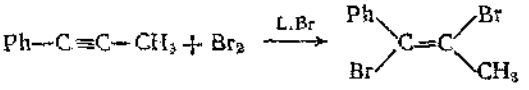
Присоединение хлора к алкинам в отсутствие света происходит медленно. Например, бутин-1 в 100 раз менее реакционноспособен, чем бутен-1. Реакции присоединения легко инициируются светом. При большом избытке бутина образуется в основном *транс*-1,2-дихлорбутен [99]:



Необходимость фотоинициирования указывает на цепной радикальный механизм этой реакции. Хлорирование пентина-1 в газовой фазе при высокой температуре с использованием большого избытка хлора приводит как к *транс*-дихлоралкену, так и к насыщенному тетрахлорпроизводному, образующемуся при присоединении второй молекулы хлора [100]:

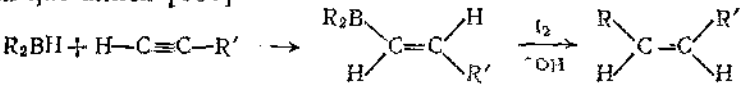


Механизм реакции, протекающей в этих условиях, не был установлен. При бромировании 1-фенилпропина в уксусной кислоте в основном образуется *транс*-дибромаддукт, однако обнаружены и значительные количества *цис*-изомера, а также продукты, получающиеся при присоединении уксусной кислоты. При добавлении LiBr преобладающим продуктом становится *транс*-дибромпроизводное [101]:

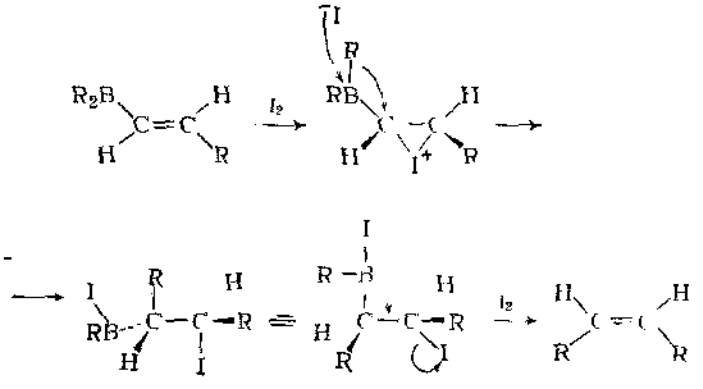


При реакции с эквимольным количеством брома гексин-3 с высоким выходом превращается в *транс*-дибромпроизводное [102]. Стереоспецифичность этой реакции можно объяснить с точки зрения образования промежуточного бромониевого иона, как и в случае алкенов. Однако механизм этих реакций изучен пока еще не так подробно, как для алкенов.

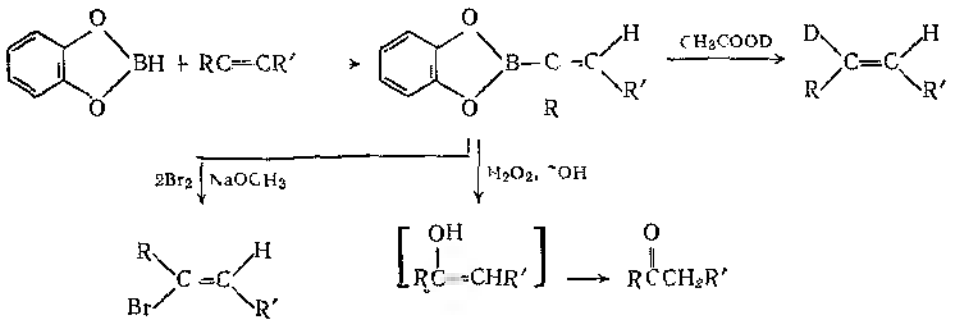
Алкины реагируют и с агентами гидроборирования. Наиболее часто используется присоединение дизамещенных боранов к алкинам. При обработке образующегося диалкилвинилборана иодом и основанием получается *цис*-алкен [103]:



Механизм, предложенный для этого процесса, включает миграцию алкила, инициированную присоединением иода к двойной связи, с последующим стереоспецифичным элиминированием RBI_2:

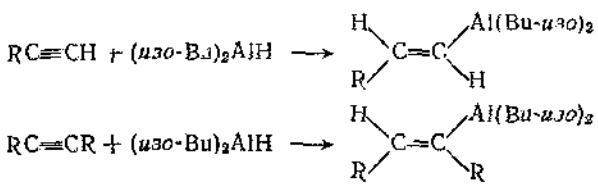


В реакции, типичные для боранов, вступают и винилборные эфиры, получаемые из ацетиленов и 1,3,2 бензодиоксаборола:

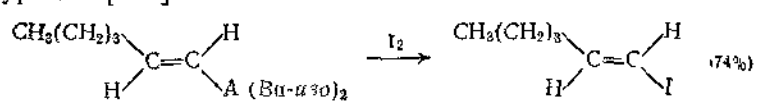


Бром в присутствии основания превращает алкенилборные эфиры в винилгалогениды. При протолизе в уксусной кислоте происходит восстановление алкина в *цис*-алкен, тогда как окисление через енол приводит к кетону [104]. Гидроборирование несимметричных алкинов происходит региоселективно, так как бор присоединяется к наименее затрудненному концу тройной связи. Присоединение протекает стереоспецифично как *син*-присоединение [105].

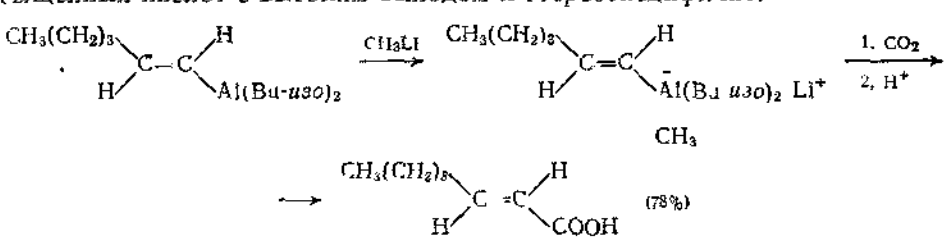
Реакции алюминийорганических соединений с алкинами также находят разнообразное синтетическое применение. Присоединение диалкилалюминийгидридов к алкинам идет стереоспецифично как *син*-присоединение. Образуются винилаланы, которые реакцией с электрофильными реагентами можно превратить в замещенные алкены.



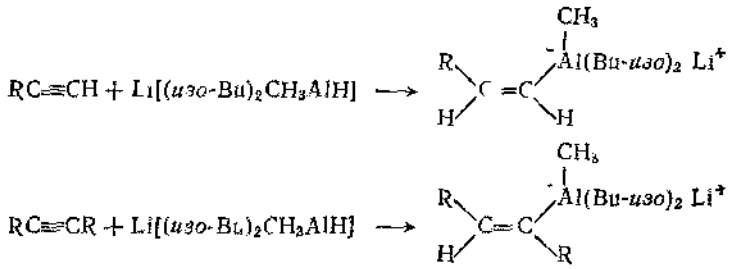
При обработке винилаланов бромом или иодом в мягких условиях (тетрагидрофуран, —50 °С) получаются соответствующие винилгалогениды. Расщепление связи углерод—алюминий происходит с сохранением конфигурации [106]:



Прямое карбоксилирование винилаланов с целью получения α,β-ненасыщенных карбоновых кислот не удается, но при небольшом видоизменении реакции можно получить высокие выходы [107]. Присоединение метиллития к винилалану дает комплекс, который реагирует с диоксидом углерода или непосредственно или, что более вероятно, после разложения до виниллития и триалкилалана, с образованием α,β-ненасыщенных кислот с высоким выходом и стереоспецифично:



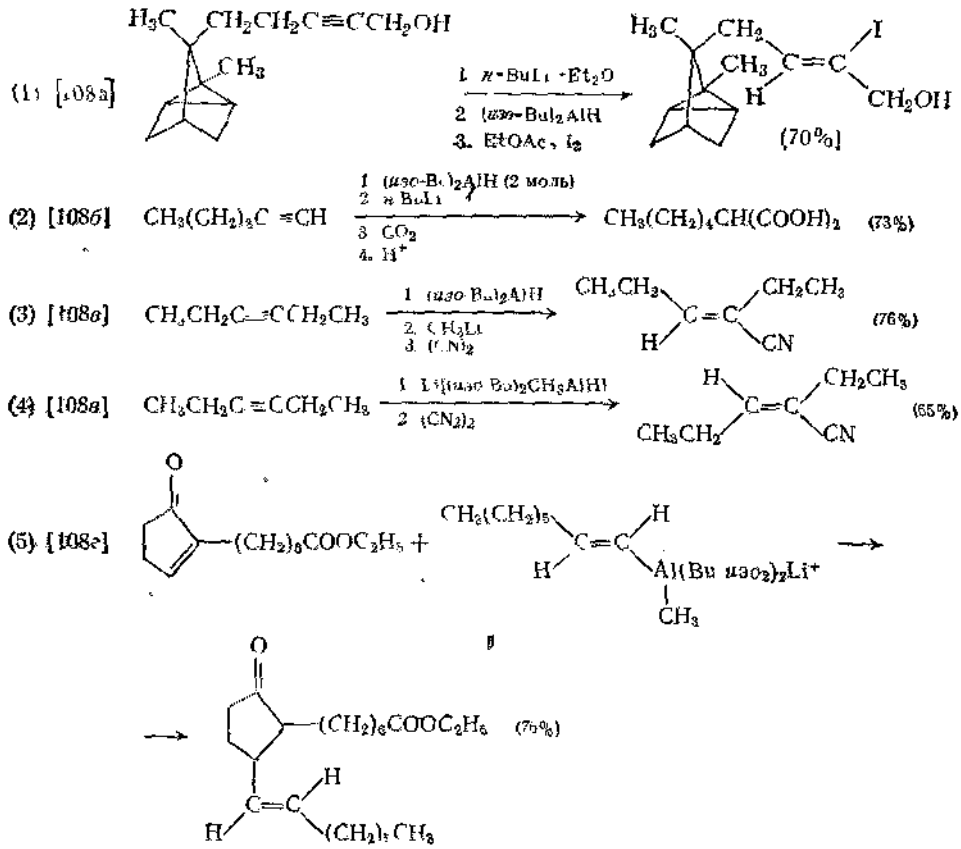
Присоединение литийдиизобутилметилалюминийгидрида (образующегося *in situ* из метиллития и диизобутилалюминийгидрида) к алкинам происходит стереоспецифично как *транс*-присоединение [108]:



Образующиеся комплексы можно превратить в винилгалогениды или α,β-ненасыщенные карбоновые кислоты способами, аналогичными применявшимся в предыдущих примерах. Многообразие свойств алюминийорганических соединений позволяет при соответствующем выборе реагентов превращать стереоспецифично алкины в *цис* или *транс*-замещенные алкены. В случае α,β-ненасыщенных кислот стереохимия продукта определяется просто порядком присоединения реагентов.

В схеме 3.11 приведены некоторые синтезы, в которых винилаланы или винилаланаты участвуют непосредственно или возможно их образование в качестве интермедиатов.

СХЕМА 3.11. СИНТЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛКИЛАЛЮМИНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ



ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ДРУГИЕ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ВОДОРОДА

R. L. Burwell, Acc. Chem. Res. **2**, 289 (1969)
S. Mitzui, A. Kasahara, Chemistry of Alkenes, V. 2, J. Zabicky (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, Chap. 4
M. Freifelder, Practical Catalytic Hydrogenation, Wiley — Interscience, New York, NY, 1971
R. L. Augustine, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, NY, 1965
B. R. James, Homogeneous Hydrogenations, John Wiley, New York, NY, 1973

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГАЛОГЕНОВОДОРОДОВ

R. C. Fahey, Top. Stereochem. **2**, 237 (1968).

СОЛЬВОМЕРКУРИРОВАНИЕ

W. Kitching, Organomet. Chem. Rev. **3**, 61 (1968)

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПСЕВДОГАЛОГЕНОВ

A. Hassner, Acc. Chem. Res. **4**, 9 (1971).

ГИДРОБОРИРОВАНИЕ

H. C. Brown, M. M. Rogic, Organomet. Chem. Synth. **1**, 305 (1972)
H. C. Brown, M. M. Midland, Angew. Chem. Int. Ed. Eng. **11**, 692 (1972)
C. F. Lane, Chem. Rev. **76**, № 6, 773—799 (1976) *

ПРИСОЕДИНЕНИЕ К АЦЕТИЛЕНАМ

F. F. Rutledge, Acetylenes and Allenes, Reinhold Book Corp., New York, NY, 1969.
G. Modena, V. Tonellato, Adv. Phys. Org. Chem. **9**, 185 (1971)

ПРИСОЕДИНЕНИЕ К АЛЛЕНАМ

K. Griesbaum, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **5**, 933 (1966).
D. R. Taylor, Chem. Rev. **67**, 317 (1967).

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1 *S. Mitsui, Y. Senda, H. Saito*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**, 691 (1966)
1а *S. Siegel, G. V. Smith*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 6082, 6087 (1960)
1б *C. A. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5901 (1969)
1в *K. Alder, W. Roth*, Chem. Ber. **87**, 161 (1954)
1г *J. P. Ferris, N. C. Miller*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 3522 (1966)
1д *I. F. Sauvage, R. H. Baker, A. S. Hussey*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3874 (1961)
2 *H. C. Brown, C. A. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1005 (1963)
3 *G. V. Smith, J. R. Swoap*, J. Org. Chem. **31**, 3904 (1966)
3а *R. L. Augustine*, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, NY, 1965, *P. N. Rylander*, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York, NY, 1973, *M. Freifelder*, Practical Catalytic Hydrogenation, Wiley — Interscience, New York, NY, 1971
4 *C. A. Brown, H. C. Brown*, J. Org. Chem. **31**, 3989 (1966)
5 *C. A. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5901 (1969)
6 *H. C. Brown, C. A. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 2827 (1962)
7 *E. J. Corey, K. Achiwa, J. A. Katzenellenbogen*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 4318 (1969)
7а *J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson*, J. Chem. Soc. A, 1711 (1966)
7б *E. N. Frankel, R. O. Butterfield*, J. Org. Chem. **34**, 3930 (1969)
7в *R. W. Adams, G. E. Batley, J. C. Bailar*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6051 (1968)
7г *L. Vaska, R. E. Rhodes*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4970 (1965), *W. Strohmeier, R. Fleischmann*, Z. Naturforsch. **24B**, 1217 (1969)
8 *H. B. Kagan, T. P. Dang*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6429 (1972)
8а *E. E. van Tamelen, R. S. Dewey, R. J. Timmons*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 37325 (1961)
8б *R. S. Dewey, E. E. van Tamelen*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3729 (1961)

---

* Дополнение редактора

8e *E. E. van Tamelen, R. S. Dewey, M. F. Lease, W. H. Pirkle*, J Am Chem Soc 83 4302 (1961).
8e *M. Ohno, M. Okamoto* Org Synth 49, 30 (1969)
8d *W. Dürckheimer*, Justus Liebigs Ann Chem 721, 240 (1969)
9. *E. J. Corey, D. J. Pasto, W. L. Mock*, J Am Chem Soc 83, 2957 (1961)
10. *L. W. Garbisch, Jr., S. M. Schildcrout, D. B. Patterson, C. M. Sprecher, J. Am* Chem Soc 87, 2932 (1965).
11. *J. G. Traynham, G. R. Franzen, G. A. Knesel, D. J. Northington, Jr*, J Org Chem 32, 3285 (1967)
12. *A. Hassner*, J. Org Chem 33, 2684 (1968).
13. *R. C. Fahey, C. A. McPherson*, J Am Chem Soc 91, 3865 (1969)
14. *R. C. Fahey, R. A. Smith*, J Am. Chem Soc 86, 5035 (1964).
15. *D. J. Pasto, G. R. Meyer, S. Kang*, J Am Chem Soc 91, 2163 (1969)
16. *M. J. S. Dewar, R. C. Fahey* J Am Chem Soc 85, 3645 (1963)
17. *R. C. Fahey, C. A. McPherson*, J Am Chem Soc 93, 2445 (1971), *K. B. Becker, C. A. Grob*, Synthesis, 789 (1973).
17a. *G. S. Hammond, T. D. Nevitt*, J Am Chem Soc 76, 4121 (1954); *R. C. Fahey, C. A. McPherson*, J Am Chem Soc. 93 2445 (1971), *K. B. Becker, C. A. Grob*, Synthesis, 789 (1973).
17b *R. C. Fahey, R. A. Smith*, J. Am Chem Soc 86, 5035 (1964)
17c *D. J. Pasto, G. R. Meyer, B. Lepeska*, J. Am Chem Soc 96, 1858 (1974)
17d *G. S. Hammond, C. H. Collins*, J Am Chem Soc 82, 4323 (1960)
17e *Y. Pocker, K. D. Stevens*, J. Am Chem Soc 91, 4205 (1969)
17f *H. Kwart, J. L. Nyce*, J Am Chem Soc 86, 2601 (1964).
17g *J. K. Stille, F. M. Sonnenberg, T. H. Kinstle*, J Am Chem Soc 88, 4922 (1966)
17h *M. J. S. Dewar, R. C. Fahey*, J Am Chem Soc 85, 3645 (1963)
17i *P. K. Freeman, F. A. Raymond, M. F. Grostic*, J Org Chem 32, 24 (1967)
17k *K. D. Berlin, R. O. Lyerla, D. E. Gibbs, J. P. Devlin*, Chem Commun, 1246 (1970).
18. *J. Meinwald*, J Am Chem Soc 77, 1617 (1955).
19. *R. D. Morin, A. E. Bearse* Ind Eng Chem 43, 1596 (1951), *D. T. Dalgleish, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson*, J. Chem Soc C, 1174 (1971).
20. *P. E. Peterson, R. J. Bopp, D. M. Chevli, F. L. Curran, D. E. Dillard, R. J. Kamat*, J Am Chem Soc 89, 5902 (1967)
21. *H. C. Brown, J. H. Kawakami, K.-T. Liu*, J Am Chem. Soc 92, 5536 (1970).
22. *V. J. Shiner, Jr., R. D. Fisher, W. Dowd*, J Am Chem. Soc. 91, 7748 (1969)
23. *W. Kitching*, Organomet Chem Rev 3, 61 (1968)
24. *H. C. Brown, J. H. Kawakami*, J Am Chem Soc. 95, 8665 (1973)
25. *G. A. Olah, P. R. Clifford*, J Am Chem Soc 95, 6067 (1973)
26. *D. J. Pasto, J. A. Gontarz*, J Am Chem Soc. 92, 7480); (1970); *W. L. Waters, T. G. Traylor*, A Factor, J Org Chem 38, 2306 (1973)
27. *H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr.*, J Org. Chem 37, 1937 (1972).
28. *F. G. Bordwell, M. L. Douglass*, J. Am Chem Soc 88, 993 (1966), *F. R. Jensen, J. J. Miller, S. J. Cristol, R. S. Beckley*, J Org Chem 37, 4341 (1972)
29. *C. L. Hill, G. M. Whitesides*, J Am Chem Soc. 96, 870 (1974)
30. *D. J. Pasto, J. A. Gontarz*, J Am Chem Soc. 91, 719 (1969), *G. A. Gray, W. R. Jackson*, J Am Chem Soc 91, 6205 (1969)
31. *H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr.*, J. Org Chem 35, 1844 (1970).
31a. *H. L. Wehrmeister, D. E. Robertson*, J Org Chem 33, 4173 (1968).
31b. *H. C. Brown, W. J. Hammar*, J. Am Chem Soc 89, 1524 (1967).
31c *H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr., G. J. Lynch, J. T. Kurek*, J Org. Chem 37, 1941 (1972)
31d *H. C. Brown, M.-H. Rei*, J Am Chem Soc. 91, 5646 (1969)
31e *H. C. Brown, J. T. Kurek*, J Am. Chem Soc 91, 5648 (1969)
32. *J. H. Rolston, K. Yates*, J Am Chem Soc 91, 1469, 1477 (1969)
33. *G. A. Olah, J. M. Bollinger, J. Brinich*, J Am Chem Soc. 90, 2587 (1968); *G. A. Olah, P. Schilling, P. W. Westerman, H. C. Lin*, J Am. Chem. Soc 96, 3581 (1974)
34. *J. Strating, J. H. Wieringa, H. Wynberg* Chem Commun, 907 (1969).
35. *M. L. Poutsma*, J Am Chem Soc 87, 2161 2172 (1965)
36. *R. C. Fahey*, J Am Chem Soc 88, 4681 (1966), *R. C. Fahey, C. Schubert*, J Am Chem Soc 87, 5172 (1965)
37. *R. J. Abraham, J. R. Monasterios*, J Chem Soc Perkin Trans. 1, 1446 (1973)
38. *M. L. Poutsma*, J. Am Chem Soc 87, 4285 (1965)
39. *R. O. C. Norman C. B. Thomas*, J. Chem Soc B, 598 (1967).
40. *D. R. Dalton, V. P. Dutta, D. C. Jones* J Am Chem Soc 90, 5498 (1968), *O. O. Ouss, R. Rosenthal*, J. Am Chem Soc 67, 2549 (1955).
41. *M. L. Poutsma, J. L. Kartch*, J Am Chem Soc 89, 6595 (1967).
42. *P. S. Skell, R. R. Pavlis*, J Am Chem Soc 86, 2956 (1964); *R. L. Ayres, C. J. Michejda, E. P. Rack*, J Am Chem Soc 93, 1389 (1971)
43. *V. L. Heasley, C. L. Frye, R. T. Gore, Jr., P. S. Wilday*, J Org Chem 33, 2342 (1968)
44. *M. L. Poutsma*, J. Org, Chem 31, 4167 (1966).

45 *V. L. Heasley, S. K. Taylor* J. Org. Chem. **34**, 2779 (1969).
45a *A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp, M. Lorber*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1326 (1970); *A. Hassner, M. E. Lorber, C. Heathcock*, J. Org. Chem. **32**, 540 (1967).
45б *A. Hassner, F. P. Boerwinkle, A. B. Levy*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4879 (1970).
45в. *F. W. Fowler, A. Hassner, L. A. Levy*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2077 (1967).
45г. *J. Meinwald, Y. C. Meinwald, T. N. Baker, III*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4074 (1967); *П. П. Кадзяускас, Н. С. Зефиров*, Усп. хим. **37**, 543 (1968).
45д. *H. C. Hamann, D. Swern*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6481 (1968).
45е *W. H. Mueller, P. E. Butler*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2075 (1968); *W. A. Thaler*, J. Org. Chem. **34**, 871 (1969).
45ж *E. J. Corey, F. A. Carey, R. A. E. Winter*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 934 (1965); *D. J. Pettit, G. K. Helmkamp*, J. Org. Chem. **29**, 2702 (1964).
46. *A. Hassner, C. Heathcock*, J. Org. Chem. **30**, 1748 (1965).
47. *A. Hassner, F. Boerwinkle*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 216 (1968).
48 *B. W. Ponder, T. E. Walton, W. J. Pollock*, J. Org. Chem. **33**, 3957 (1968).
49 *M. Ohno, N. Naruse, S. Torimitsu, M. Okamoto*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**, 1119 (1966).
50 *J. Meinwald, Y. C. Meinwald, T. N. Baker, III*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4074 (1964); *B. W. Ponder, D. R. Walker*, J. Org. Chem. **32**, 4136 (1967).
51 *K. B. Sharpless, R. F. Lauer*, J. Org. Chem. **39**, 429 (1974).
52 *H. J. Reich*, J. Org. Chem. **39**, 428 (1974).
53 *W. D. Langley*, Org. Synth. **1**, 127 (1944) [Coll. **1**, 139 (1949)].
54 *E. J. Corey*, J. Am. Chem. Soc. **75**, 2301 (1954).
55 *E. W. Warnhoff, D. G. Martin, W. S. Johnson*, Org. Synth. **IV**, 162 (1963).
56 *E. M. Kosower, W. J. Cole, G.-S. Wu, D. E. Cardy, G. Meisters*, J. Org. Chem. **28**, 630 (1963); *E. M. Kosower, G.-S. Wu*, J. Org. Chem. **28**, 633 (1963).
57 *L. C. King, G. K. Ostrum*, J. Org. Chem. **29**, 3459 (1964).
58 *D. P. Bauer, R. S. Macomber*, J. Org. Chem. **40**, 1990 (1975).
59 *B. M. Trost, T. N. Salzmann*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6840 (1973).
60 *B. M. Trost, Y. Tamaru*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 3528 (1975).
61. *K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6137 (1973).
62 *H. J. Reich, J. L. Reich, J. M. Renga*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5813 (1973).
63. *L. M. Braun, R. A. Braun, H. R. Crissman, M. Opperman, R. M. Adams*, J. Org. Chem. **36**, 2388 (1971); *C. F. Lane*, J. Org. Chem. **39**, 1437 (1974).
63a *G. Zweifel, H. C. Brown*, Org. React. **13**, 1 (1963).
64 *E. F. Knights, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5281 (1968); *C. G. Scouten, H. C. Brown*, J. Org. Chem. **38**, 4092 (1973).
65 *D. J. Pasto, B. Lepeska, T.-C. Cheng*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6083 (1972); *P. R. Jones*, J. Org. Chem. **37**, 1886 (1972).
65а *H. C. Brown, G. Zweifel*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2544 (1961).
65б *R. Dulou, Y. Chrétien-Bessière*, Bull. Soc. Chim. Fr., 1362 (1959).
66 *H. C. Brown, M. M. Midland, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1024 (1971).
67 *H. C. Brown, C. P. Garg*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2952 (1961).
68 *M. W. Rathke, N. Inoue, K. R. Varma, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 2870 (1966).
69 *H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2394 (1973).
70 *H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5038 (1968).
71 *H. C. Brown, C. F. Lane*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6660 (1970).
72 *H. C. Brown, C. H. Snyder*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 1002 (1961).
73 *H. C. Brown, M. W. Rathke*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2737 (1967).
74 *H. C. Brown, M. W. Rathke*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2738 (1967).
75 *M. W. Rathke, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2740 (1967).
76 *H. C. Brown, E. Negishi*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5285 (1967).
77 *H. C. Brown, E. F. Knights, R. A. Coleman*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2144 (1969); *H. C. Brown, R. A. Coleman*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4606 (1969); *H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7765 (1974).
78 *A. Suzuki, A. Arase, H. Matsumoto, M. Itoh, H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5708 (1967).
79 *H. C. Brown, M. W. Rathke, G. W. Kabalka, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 4166 (1968).
80 *H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5709 (1967).
81 *H. C. Brown, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 714 (1970).
82 *E. Negishi, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6737 (1973).
83 *G. W. Kabalka, H. C. Brown, A. Suzuki, S. Honma, A. Arase, M. Itoh*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 710 (1970).
84 *H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2771 (1969).
85 *E. Negishi, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6737 (1973).
86 *H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 818 (1968).

81а *H. C. Brown, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2146 (1969).
81б *H. C. Brown, H. Nambu, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6855 (1969).
81в *H. C. Brown, M. M. Rogić, H. Nambu, M. W. Rathke*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 214 (1968).
81г *H. C. Brown, H. Nambu, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6853 (1969).
81д *H. C. Brown, H. Nambu, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6855 (1969).
81е *J. Hooz, S. Linke*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5936 (1968).
81ж *J. Hooz, S. Linke*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6891 (1968).
82 *H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **9**. 2151 (1969).
83 *H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 3662 (1972).
84 *J. Hooz, J. N. Bridson, J. G. Calzada, H. C. Brown, M. M. Midland, A. B. Levy*, J. Org. Chem. **38**, 2574 (1973).
85. *H. C. Brown, P. Heim, N. M. Yoon*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1637 (1970).
86. *K. Griesbaum, W. Naegele, G. G. Wanless*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 3151 (1965).
87 *T. Okuyama, K. Izawa, T. Fueno*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6749 (1973).
88 *T. L. Jacobs, R. N. Johnson*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 6397 (1960).
89 *W. L. Waters, L. F. Keefer*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 6261 (1967).
90 *K. Yates, G. H. Schmid, T. W. Regulski, D. G. Garratt, H.-W. Leung, R. McDonald*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 160 (1973).
91 *P. E. Peterson, J. E. Duddey*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 4990 (1966).
92. *R. C. Fahey, D. J. Lee*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2124 (1968).
93 *G. F. Hennion, C. J. Pillar*, J. Am. Chem. Soc. **72**, 5317 (1950).
93а *R. J. Thomas, K. N. Campbell, G. F. Hennion*, J. Am. Chem. Soc. **60**, 718 (1938).
93б *R. W. Bott, C. Eaborn, D. R. M. Walton*, J. Chem. Soc. 384 (1965).
93в *D. S. Noyce, M. A. Matesich, P. E. Peterson*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 6225 (1967).
93г *G. N. Stacy, R. A. Mikule*, Org. Synth. **IV**, 13 (1963).
93д *D. Caine, F. N. Tuller*, J. Org. Chem. **38**, 3663 (1973).
94 *H. Lindlar, R. Dubuis*, Org. Synth. **46**, 89 (1966).
95. *D. J. Cram, N. L. Allinger*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2518 (1956).
95а *W. Kimel, J. D. Sarmatis, J. Weber, G. O. Chase, N. W. Sax, A. Ofner*, J. Org. Chem. **22**, 1611 (1957).
95б *A. Padwa, L. Brodsky, S. Clough*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6767 (1972).
95в *A. L. Henne, K. W. Greenlee*, J. Am. Chem. Soc. **65**, 2020 (1943).
95г *R. E. A. Dear, F. L. M. Pattison*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 622 (1963).
95д *N. A. Dobson, R. A. Raphael*, J. Chem. Soc. 3958 (1955).
96а *M. Freifelder*, Practical Catalytic Hydrogenation, Wiley-Interscience, New York, NY, 1971, pp. 84–110.
96б *R. L. Augustine*, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, New York, NY, 1965.
97. *H. O. House, E. F. Kinloch*, J. Org. Chem. **39**, 747 (1974).
98. *J. D. Chanley, H. Sobotka*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 4140 (1949), *E. F. Magoon, L. H. Slaugh*, Tetrahedron **23**, 4509 (1967).
99 *M. I. Poutsma, J. L. Kartch*, Tetrahedron **22**, 2167 (1966).
100 *A. T. Morse, L. C. Leitch*, Can. J. Chem. **33**, 6 (1955).
101 *J. A. Pincock, K. Yates*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5643 (1968).
102 *J. A. Pincock, K. Yates*, Can. J. Chem. **48**, 3332 (1970).
103 *G. Zweifel, R. P. Fischer, J. T. Snow, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6309 (1971).
104 *H. C. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6456 (1973).
105 *H. C. Brown, S. K. Gupta*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 4370 (1972).
106 *G. Zweifel, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2753 (1967).
107. *G. Zweifel, R. B. Steele*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2754 (1967).
108 *G. Zweifel, R. B. Steele*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5085 (1967).
108а *E. J. Corey, H. A. Kirst, J. A. Katzenellenbogen*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6314 (1970).
108б *G. Zweifel, R. B. Steele*, Tetrahedron Lett., 6021 (1966).
108в *G. Zweifel, J. T. Snow, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7139 (1968).
108г *K. F. Bernady, M. J. Weiss*, Tetrahedron Lett. 4083 (1972).

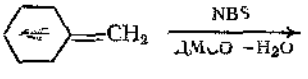
ЗАДАЧИ

(Литература к задачам приведена на с. 434)

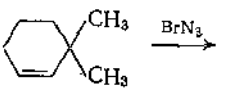
— **3 1.** Предскажите направление присоединения и строение продукта в каждой из следующих реакций

(*а*) $(CH_3)_2C{=}CH_2 + PhSCl \longrightarrow$

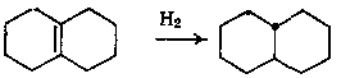
(*б*) $CH_3CH_2O{-}C{\equiv}CH \xrightarrow[H_2O]{H^+}$

(*в*)  $\xrightarrow[ДМСО\ -H_2O]{NBS}$

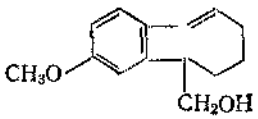
(*г*) $(CH_3)_3CCH{=}CHCH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O_2]{1.\ B_2H_6}$

(*д*) 

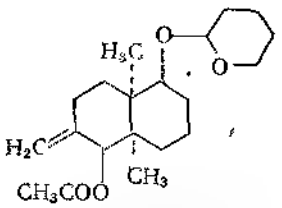
— 3.2. **Объясните**, почему при каталитическом гидрировании Δ^9 окталина основным продуктом является *транс*-декалин



— 3.3. а) Предскажите стереохимию каталитического гидрирования приведенного ниже соединения;



б) Предскажите стереохимию восстановления соединения (1) при использовании гомогенного катализатора гидрирования трис(трифенилфосфин)родийхлорида.

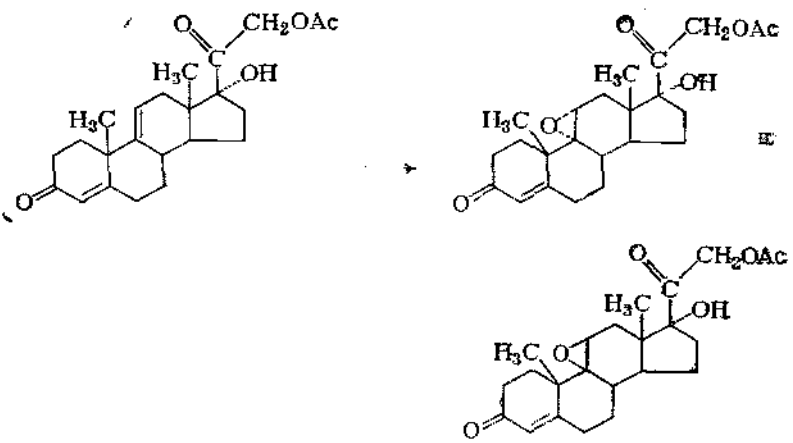


(1)

— 3.4. Если гидрирование гексена-1 над платиновым катализатором остановить после того, как реакция пройдет на 95%, большая часть непрореагировавшего алкена будет представлять собой смесь *цис*- и *транс*-гексенов-2. Объясните это наблюдение.

— 3.5. При бромировании 4-*трет*-бутилциклогексена в метаноле образуется смесь двух соединений в соотношении 45 : 55, причем оба продукта имеют состав $C_{11}H_{21}BrO_2$. Предскажите структуру и стереохимию этих продуктов. Каким образом можно подтвердить Ваши предсказания?

— 3.6. Предложите стереоселективный синтез каждого из изомерных эпоксидов, полученных из приведенного ниже стероидного олефина:

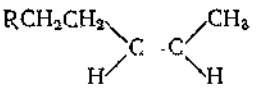


3.7. Исходя из алкена $RCH{=}CH_2$, покажите, как можно использовать промежуточные борорганические соединения в каждом из следующих синтетических превращений:

(*а*) $RCH{=}CH_2 \longrightarrow RCH_2CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}Ph$

(*б*) $RCH{=}CH_2 \longrightarrow RCH_2CH_2CH{=}O$

(*в*) $RCH{=}CH_2 \longrightarrow RCH_2CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}HCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

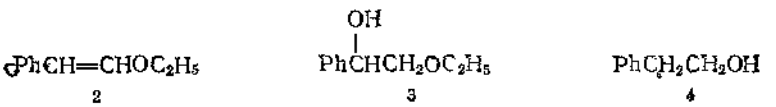
(*г*) $RCH{=}CH_2 \longrightarrow$ 

(*д*) $RCH{=}CH_2 \longrightarrow RCH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2R$

(*е*) $RCH{=}CH_2 \longrightarrow RCH_2CH_2CH_2COOC_2H_5$

— **3.8.** При превращении триалкилборанов в триалкилкарбинолы в качестве одного из углеродных фрагментов кроме оксида углерода можно использовать цианид натрия или хлордифторметан. В первом случае боран обрабатывают цианидом натрия, а полученный аддукт — ангидридом трифторуксусной кислоты. В реакции с хлордифторметаном используется другой реагент — *трет*-алкоголят калия. При окислении пероксидом водорода образуется карбинол. Предложите механизм для каждого случая.

— **3.9.** При гидроборировании — окислении в качестве основного продукта образуется вещество (3), если стадия гидроборирования проходит очень быстро (7 с), если гидроборирование проводить в течение значительно большего периода времени (2 ч), то в качестве основного продукта образуется соединение (4). Объясните.

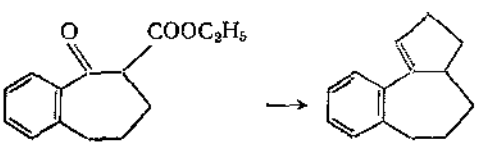


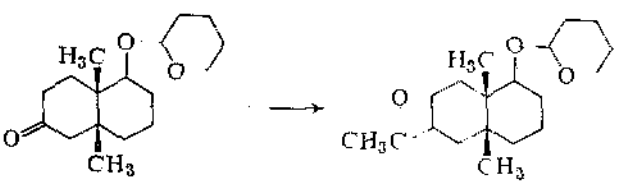
2 **3** **4**

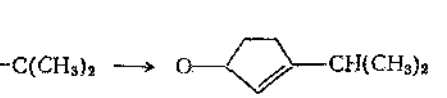
— **3.10.** При оксимеркурировании 4-*трет*-бутилциклогексена с последующим восстановлением боргидридом натрия образуются *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанолы приблизительно в равных количествах. 1-Метил-4-*трет*-бутилциклогексен в аналогичных условиях дает только *цис*-4-*трет*-бутил-1-метилциклогексанол. Сформулируйте механизм реакций оксимеркурирования — восстановления, который соответствует этим стереохимическим результатам.

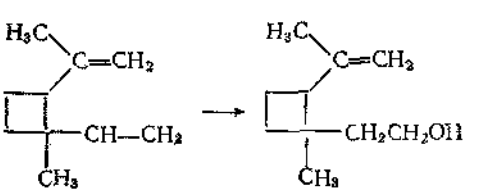
— **3.11.** Предскажите основной продукт в реакции оксимеркурирования — восстановительного демеркурирования пентадиена-1,3.

— **3.12.** Предложите последовательность реакций для проведения каждого из следующих превращений.

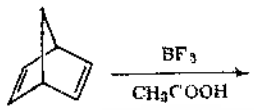
(*а*) 

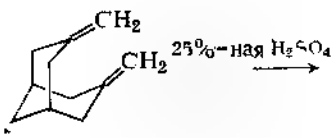
(*б*) 

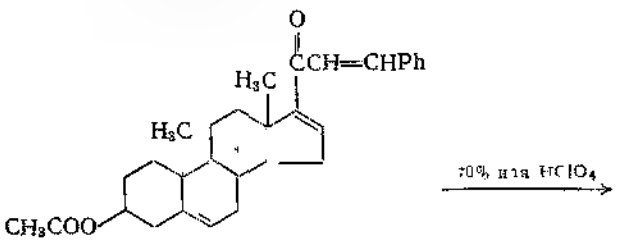
(*в*) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH{-}C(CH_3)_2 \longrightarrow$ 

(*г*) 

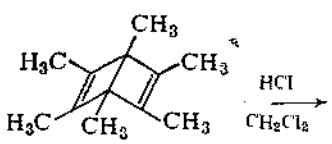
— 3.13. Каждое из следующих соединений в указанных условиях дает продукт присоединения иной, чем образующийся при простом присоединении растворителя, катализуемом кислотой. Предложите возможные структуры на основании механизма реакций.

(а) 

(б) 

(в) 

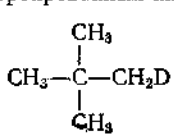
(г) $HC{=}CCH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{CF_3COOH}$

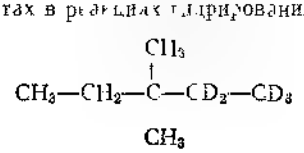
(д) 

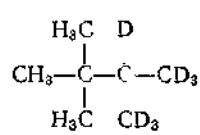
— 3.14. а) Относительные скорости присоединения хлористого водорода к *транс*-1-фенилбутадиену-1,3, *цис*-1-фенилбутадиену-1,3 и 1-фенилбутадиену-1,2, составляют соответственно 63 : 1,0 : 12. Во всех случаях образуется *транс*-3-хлор-1-фенилбутен-1. Обсудите наблюдаемые факты.

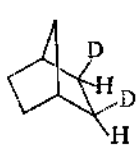
б) Гидратация ундецин-5-она-2 сульфатом ртути и серной кислотой в метаноле региоселективна, образуется ундекандион-2,5 с выходом 85%. Объясните высокую селективность.

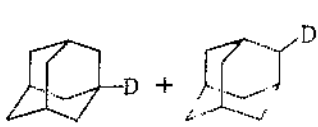
— 3.15. Одним из методов получения информации об интермедиатах каталитического гидрирования является исследование направления введения дейтерия, когда насыщенный углеводород распределяют на поверхности катализатора, насыщенной дейтерием. Ниже приведены первоначальные продукты некоторых таких реакций частичного обмена. (Длительная выдержка обычно приводит к более беспорядочному распределению дейтерия.) Обсудите эти реакции и покажите, какую информацию можно получить об адсорбированных интермедиатах в реакциях гидрирования.

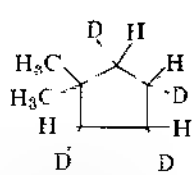








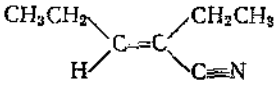




— 3.16. При реакциях триалкилборанов с α-диазокетонами или α-диазоэфирами в D_2O образуется монодейтерированный продукт. Предложите подробный механизм для объяснения этого факта.

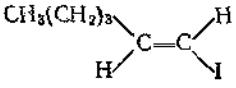
$$R_3B + N_2CH{-}\overset{O}{C}R' \xrightarrow{D_2O} R\overset{D}{C}H{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

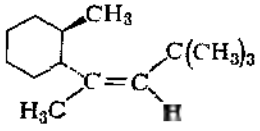
— **3.17.** Укажите условия проведения следующих превращений:

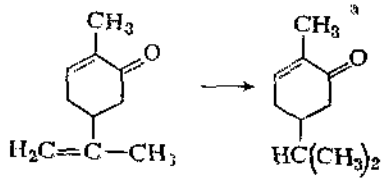
(*а*) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \longrightarrow$ 

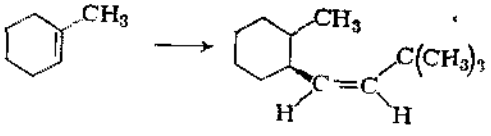
(*б*) $CH_3CH{=}CHCH_3 \longrightarrow CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH{=}O$

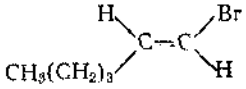
(*в*) $PhCH{=}CHCH_3 \longrightarrow CH_3OC(O)NHCH(Ph)CH(I)CH_3$

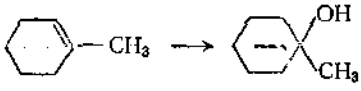
(*г*) $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH \longrightarrow$ 

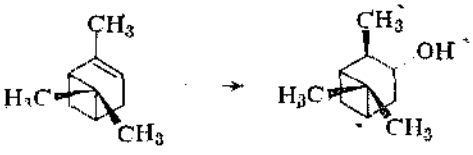
(*д*) $CH_3C{\equiv}CC(CH_3)_3 \longrightarrow$ 

(*е*) 

(*ж*) 

(*з*) $CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH \longrightarrow$ 

(*и*) 

(*к*) 

— **3.18.** Бромирование винилциклопропана идет по крайней мере в 300 раз быстрее, чем бромирование гексена 1. Напротив, скорости реакций этих двух алкенов с арилсульфенилгалогенидом близки (винилциклопропан реагирует в 2 раза быстрее). Как Вы можете объяснить это различие? Что можно сказать о структуре продуктов, исходя из скоростей реакции?

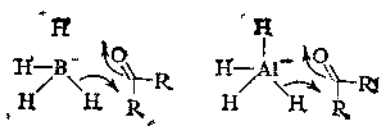
ГЛАВА 4

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ И ДРУГИХ ФУНКЦИЙ

4.1. РЕАГЕНТЫ-ПЕРЕНОСЧИКИ ГИДРИД-ИОНОВ

В большинстве современных методов восстановления карбонильной и других функциональных групп используют реагенты, способные к переносу гидрид-ионов от атомов III группы периодической системы. Многие реагенты этого типа обеспечивают значительную селективность и стереохимический контроль реакций. Наиболее известными реагентами являются борогидрид натрия и алюмогидрид лития. Борогидрид натрия относится к мягким реагентам, он легко восстанавливает только альдегиды и кетоны. Алюмогидрид лития — один из наиболее активных переносчиков гидрид-ионов, он легко восстанавливает кетоны, сложные эфиры, кислоты и даже амиды Реакционные способности этих реагентов и ряда других восстановителей такого типа приведены в табл. 4 1.

Предполагается, что все комплексные гидриды элементов III группы периодической системы осуществляют восстановление по очень сходному механизму. Он включает перенос гидрид-иона, сопровождающийся координацией с атомом металлоида:



Так как в общем случае каждый из атомов водорода может при определенных условиях подвергаться гидридному переносу, то в ходе вос-

ТАБЛИЦА 4.1. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ РЕАГЕНТОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ ГИДРИД-ИОНОВ

Реагент	Обычные продукты реакции *						Литература
	хлорангидридов кислот	альдегидов	кетонов	сложных эфиров	кислот	амидов	
[illegible]H_4 **	Спирт	Спирт	Спирт	НР	—	НР	—
[illegible]I_4 **	Спирт	Спирт	Спирт	Спирт	Спирт	Амин	—
[illegible]OBu-*трет*)$_3$H	Альдегид	Спирт	Спирт	Очень медленно	—	Альдегид	[1а]
[illegible]	Спирт	Спирт	Спирт	Спирт	Спирт	Амин	[1б]
[illegible]	—	Спирт	Спирт	НР	Спирт	Амин	[1в]
[illegible]$_3$]$_2$CHCH(CH$_3$)]$_2$BH	НР	Спирт	Спирт	НР ***	НР	Альдегид	[1г]
[illegible]$_3$]$_2$CHCH$_2$]$_2$AlH	—	Спирт	Спирт	Альдегид	—	Альдегид	[1д]

* НР — не реагирует
** См. список общей литературы в конце этой главы.
*** Лактоны превращаются в лактолы, см. [1б]

становления реально функционируют несколько различных гидридных доноров:

$$BH_4^- + R_2CO \longrightarrow R_2CHOBH_3^-$$

$$R_2CHOBH_3^- + R_2CO \longrightarrow (R_2CHO)_2BH_2^-$$

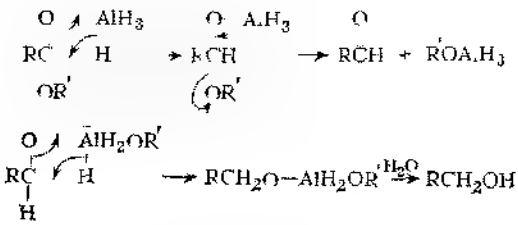
$$(R_2CHO)_2BH_2^- + R_2CO \longrightarrow (R_2CHO)_3BH^-$$

$$(R_2CHO)_3BH^- + R_2CO \longrightarrow (R_2CHO)_4B^-$$

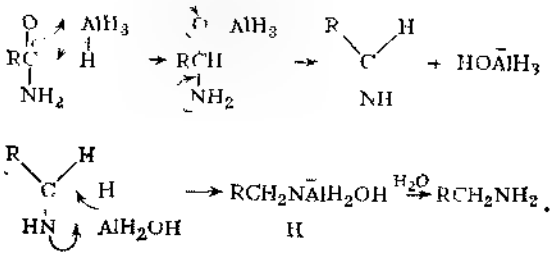
Это несколько усложняет интерпретацию кинетики и стереохимии реакций, но отнюдь не умаляет препаративных достоинств этих восстановителей [1]. При гидролизе алкоксиборанов выделяются образующиеся в реакции спирты. Это происходит либо в ходе реакции, либо при обработке реакционной смеси:

$$(R_2CHO)_4B^- + H_2O \xrightarrow{H^+} R_2CHOH + B(OH)_3$$

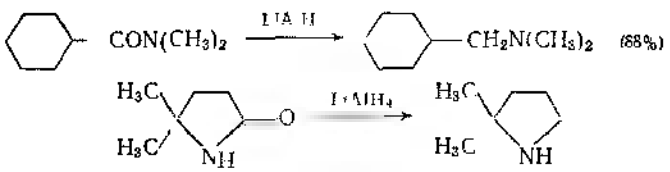
Восстановление производных карбоновых кислот гидридами, например превращение эфиров в спирты, включает помимо гидридного переноса стадию элиминирования:



В случае амидов селективно образуются амины

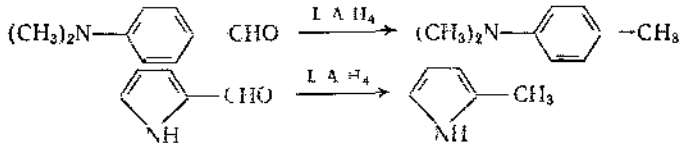


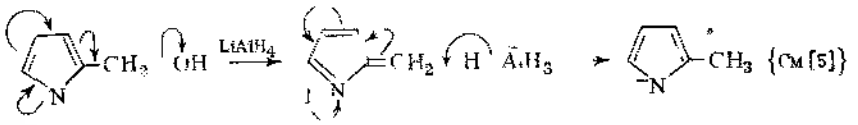
так как азотсодержащий фрагмент является худшей уходящей группой по сравнению с кислородсодержащим. Восстановление амидов является важным методом синтеза аминов [2, 3]:



Восстановление карбонильной группы кетонов и альдегидов гидридными реагентами до группы CH_2 осуществляется только тогда, когда структурные особенности молекулы способствуют элиминированию атома кислорода из первоначально образующегося карбинола. Иногда это происходит в случае ароматических карбонильных соединений, если кольцо содержит сильную электронодонорную группу. Это явление

...бычно наблюдается при восстановлении карбонильных соединений — ...изводных обогащенных электронами гетероциклических систем, например пиррольной [4]





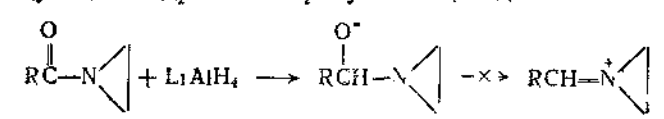
Одним из наиболее трудно осуществимых вариантов селективного восстановления является превращение производных карбоновых кислот альдегиды без дальнейшего восстановления до спиртов Такая селективность достигается несколькими способами. Один из них заключается ...амещении нескольких гидридных атомов объемистыми группами; ...ение реакционной способности при этом достигается за счет пространственных факторов Примером подобного подхода может служить ...льзование три *трет*-бутоксиалюмогидрида лития [6] Этот реагент ...учают обработкой $LiAlH_4$ нужным количеством *трет*-бутилового ...рта. Из табл. 4 1 видно, что три *трет*-бутоксиалюмогидрид лития ...ен для восстановления хлорангидридов кислот до альдегидов без ...метного дальнейшего восстановления до спиртов. Получены и другие ...алкоксиалюмогидриды на основе менее пространственно затрудненных спиртов; изучена их реакционная способность [7]. Во многих случаях подобные реагенты по селективности превосходят простые гидриды.

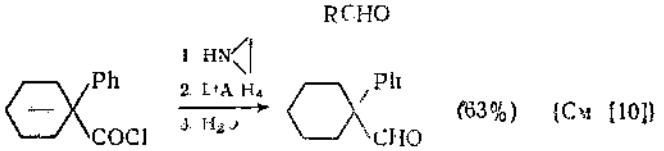
Уникальной растворимостью и реакционной способностью обладают ...дукты взаимодействия некоторых спиртов, содержащих и другие ...ункциональные группы, с алюмогидридом лития [8]. Например, бис-(2 метоксиэтокси)алюмогидрид натрия („Redal") растворим в бензоле ...же при —70 °С. Этим реагентом можно восстанавливать сложные ...иры до альдегидов:

$$(CH_3)_3CCOOCH_3 + (CH_3OCH_2CH_2O)_2\bar{A}lH_2 \longrightarrow (CH_3)_3CCH\ O \quad (81\%)$$

...актоны восстанавливаются до циклических полуацеталей (лактолов).

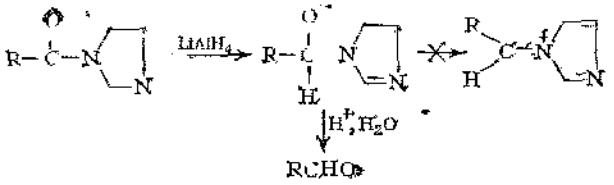
Другое решение проблемы восстановления производных кислот до ...льдегидов заключается во введении групп, предотвращающих элиминирование воды из частично восстановленного интермедиата. Такое ...ияние оказывает, например, азиридиновое кольцо за счет *I* напряжения, возникающего при элиминировании [9]. Частично восстановленный ...межуточный карбиноламин устойчив к дальнейшему восстановлению ...при последующем гидролизе образует альдегиды:



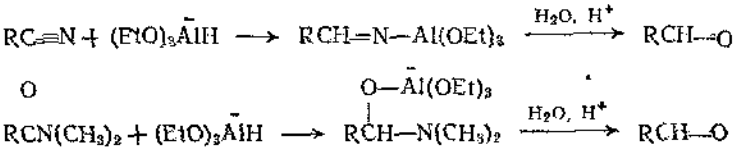


(63%) {См [10]}

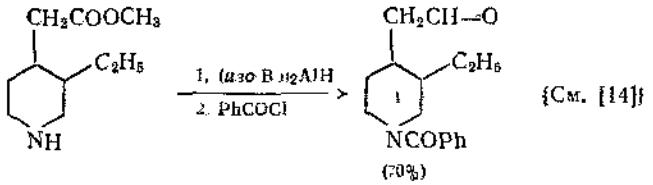
Ацильные производные некоторых ароматических азотсодержащих гетероциклов также восстанавливаются только до альдегидов. Здесь элиминирование невыгодно, так как свободная пара электронов азота делокализована в ароматической π-системе и не может эффективно содействовать отщеплению атома кислорода [11]:



Восстановление нитрилов триэтоксиалюмогидридом исследовалось в качестве метода синтеза альдегидов; они обычно получаются с хорошими выходами [12]. В другой методике в качестве исходных веществ используют N,N-диметиламиды, а в качестве восстановителя – триэтоксиалюмогидрид (или диэтоксиалюмогидрид) [13]. Успех обеих методик зависит от стабильности интермедиата, образующегося на первой стадии, к дальнейшему восстановлению. При последующем гидролизе выделяют альдегид:

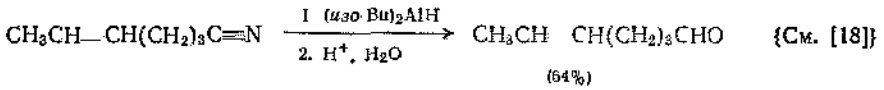


Диалкилбораны и диалкилалюмогидриды полезны также в тех случаях, когда необходимо провести парциальное восстановление сложных эфиров или амидов. Интермедиаты, образующиеся на первой стадии гидридного переноса, стабилизованы в условиях восстановления; последующий гидролиз приводит к карбонильным соединениям. В частности, диизобутилалюмогидрид успешно используют для восстановления эфиров до альдегидов [14, 15], лактонов до лактолов [16] и для восстановительного расщепления амидов кислот [17].



{См. [14]}

Препаративное применение нашло также парциальное восстановление нитрилов диизобутилалюмогидридом до аминов, которые затем гидролизуют [18, 19]:



{См. [18]}

Цианоборогидрид натрия [20] по свойствам близок к борогидриду натрия, но значительно менее реакционноспособен по отношению к карбонильной группе при нейтральных значениях pH. Его используют для восстановления до аминов систем со связью C N. Реакция быстро протекает при тех значениях pH, когда фрагмент C=N протонирован. При

pH 6—7 $NaBH_3CN$ практически не реагирует с карбонильными соединениями, но легко восстанавливает протонированные имины. Это позволяет синтезировать амины из карбонильных соединений без выделения промежуточных иминов. В системе устанавливается равновесие между карбонильным соединением и аммиаком или алкиламином с одной стороны, и имином — с другой. Так как имин селективно восстанавливается по мере его образования, эта реакция приводит к получению замещенных аминов с хорошими выходами [21]:

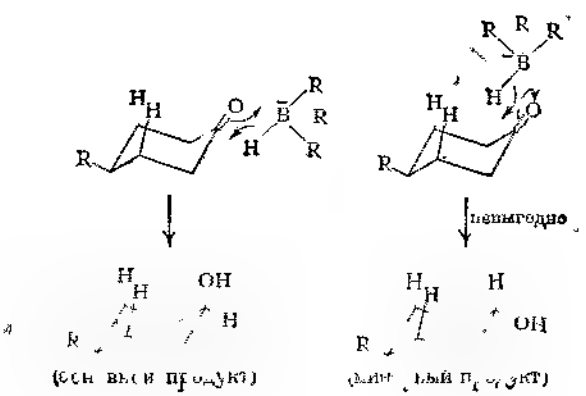
$$R_2C{=}O + R'NH_2 \rightleftharpoons R_2C{=}NR'$$

$$R_2C{=}NR' + H^+ \rightleftharpoons R_2C\overset{+}{N}HR'$$

$$R_2C{-}\overset{+}{N}HR' + \overset{-}{B}H_3CN \longrightarrow R_2CHNHR'$$

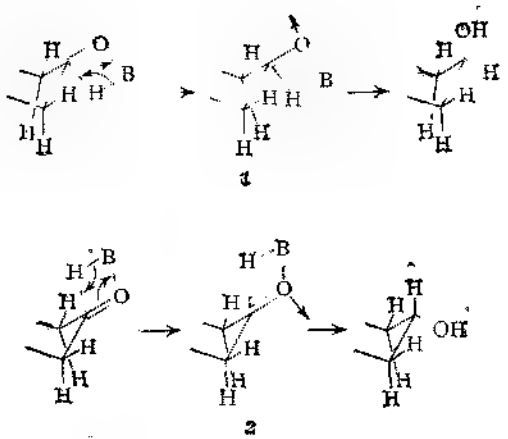
Сам диборан также находит некоторое применение как восстановитель. Пожалуй, наиболее полезной оказалась его способность селективно восстанавливать карбоновые кислоты до первичных спиртов в мягких условиях [22]. Диборан гораздо менее реакционноспособен по отношению к некоторым другим функциональным группам, которые атакуются ионными гидридными восстановителями или гидрируются каталитически в условиях, необходимых для восстановления карбоксильной группы. Например, сложноэфирная, нитро- и цианогруппы восстанавливаются дибораном гораздо медленнее, чем карбоксильная группа. Диборан способен также восстанавливать амиды. Третичные и вторичные амиды восстанавливаются с его помощью довольно легко, первичные амиды реагируют медленно [23]. Исчерпывающее восстановление амидов алюмогидридом лития требует жестких условий. Поэтому селективное восстановление амидной группы в присутствии таких функциональных групп, как сложноэфирная и нитрогруппы, лучше проводить с помощью диборана.

Другим важным аспектом реакционной способности гидридных восстанавливающих агентов является их стереоселективность. Стереохимия восстановления гидридами наиболее детально исследовалась на производных циклогексанона. Одни реагенты данного типа при восстановлении циклогексанонов дают в основном аксиальные спирты, тогда как другие приводят преимущественно к экваториальным спиртам. Было показано, что образование аксиальных спиртов наиболее вероятно, если используют пространственно затрудненные переносчики гидрид-ионов. В общем случае считают, что это происходит за счет большей доступности *экваториального направления для атаки гидрид-ионом, которое* и оказывается предпочтительным для объемистых реагентов. Для описания такого поведения был предложен термин *стерический контроль подхода* [24].



При использовании менее пространственно затрудненных гидридных доноров, в частности борогидрида натрия и алюмогидрида лития, циклогексаноны превращаются преимущественно в экваториальные спирты; факторы, приводящие к такому результату, гораздо менее ясны. Конечно, более стабильными из двух возможных изомеров являются экваториальные спирты. Стереохимия гидридного восстановления определяется кинетическим контролем; предполагали, что относительно бо́льшая стабильность экваториальных спиртов может найти отражение в энергии переходного состояния и стать доминирующим фактором при отсутствии серьезных пространственных препятствий. Для такого объяснения стереохимии реакции был введен термин *контроль образующимся продуктом*. Это вызвало ряд возражений, преимущественно основанных на принципе Хэммонда. Обычно реакции восстановления гидридами экзотермичны и характеризуются низкими энергиями активации. Переходное состояние должно быть похоже на исходный кетон и только в незначительной мере может отражать структурные особенности продукта реакции, учитывая это, трудно понять, как стабильность продуктов реакции может определять их соотношение.

Более современное объяснение предпочтительности образования экваториальных спиртов в случаях, не осложненных пространственными затруднениями, основано на анализе торсионного напряжения, возникающего в двух переходных состояниях [25]. Иная точка зрения на затрудняющие электронные факторы высказана в работе [26]. Предпочтительное образование экваториального спирта объясняется торсионным напряжением, которое развивается в переходном состоянии, ведущем к аксиальному спирту.



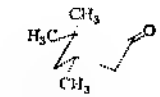
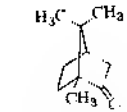
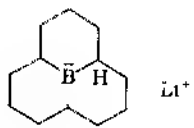
В переходном состоянии (1) торсионное напряжение возникает при прохождении ни[illegible] через заслоненную конформацию, в переходном состоянии (2) кислород удален от [illegible] иальных атомов водорода, торсионное напряжение отсутствует.

В табл. 4.2 проводится сравнение стерического хода восстановления нескольких кетонов гидридами по мере увеличения объема последних. Таблица иллюстрирует тенденцию к увеличению роли стерического контроля подхода по мере увеличения степени замещения как в гидридном реагенте так и в молекуле кетона. Поэтому для синтеза аксиальных циклогексанолов рекомендуется применять пространственно затрудненные гидридные восстановители.

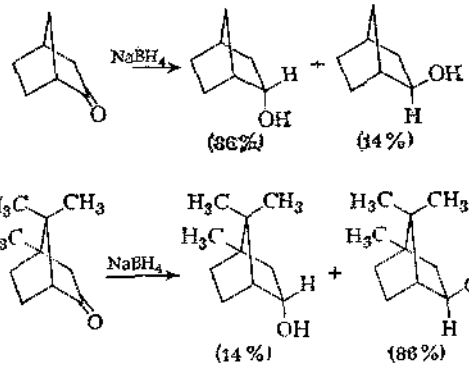
Если кетоны пространственно затруднены, как, например, в системе бицикло[2.2.1]гептанона-2, пространственные факторы определяют стереохимию восстановления даже при использовании таких небольших по

ТАБЛИЦА 4. СТЕРЕОХИМИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГИДРИДАМИ

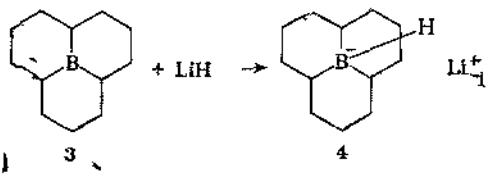
[illegible] особо оговоренных случаев, данные взяты из работы [27]. Данные для многих других циклических кетонов и восстанавливающих реагентов приведены в работе [26а].

Восстанавливающий реагент	Доля спирта (в %), предпочтительно образующегося при стерическом контроле подхода из кетона				
					
	аксиальный спирт	аксиальный спирт	аксиальный спирт	*эндо*-спирт	*экзо*-спирт
$NaBH_4$	20 [26*б*]	25 [26*в*]	58 [26*в*]	86 [26*г*]	86 [26*г*]
$LiAlH_4$	8	24	83	89	92
$LiAl(OMe)_3H$	9	69		98	99
$LiAl(OBu\text{-}трет)_3H$	9 [26*д*]	36 [26*е*]	95	94 [26*е*]	94 [26*е*]
$[(CH_3)_2CHCH(CH_3)]_2BH$	37	94	—	94	100
	54	94	99	99	99
$[CH_3CH_2CH(CH_3)]_3\bar{B}H\ Li^+$	93 [29]	98 [29]	99,8 [29]	99,6 [29]	99,6 [29]

объему гидридных реагентов, как борогидрид натрия и алюмогидрид лития.

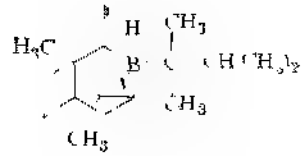


Наибольшей селективностью обладают те гидридные восстанавливающие агенты, которые содержат несколько объемистых алкильных заместителей. Эти реагенты могут быть получены из органоборанов или алюминийалкилов. Например [27], циклический боран (3) реагирует с гидридом лития с образованием триалкилборогидрида (4):



3 4

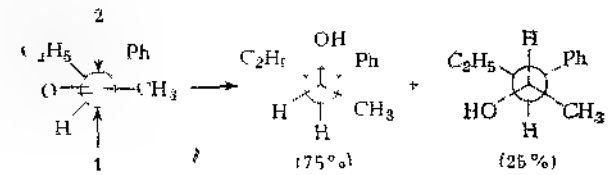
Этот реагент-переносчик гидрид-ионов характеризуется очень высокой стереоселективностью. Кори с сотрудниками [28] обнаружили превосходную стереоселективность и при восстановлении кетонов с помощью сильно пространственно затрудненного триалкилборогидрида (5).



5

Максимальной известной до настоящего времени стереоселективностью обладает, по-видимому, трис(*втор*-бутил)борогидрид лития [29] (торговое название L-селектрид). Этот реагент настолько объемист, что даже 4-алкилциклогексаноны восстанавливаются за счет экваториального подхода гидрид-иона с образованием аксиальных спиртов.

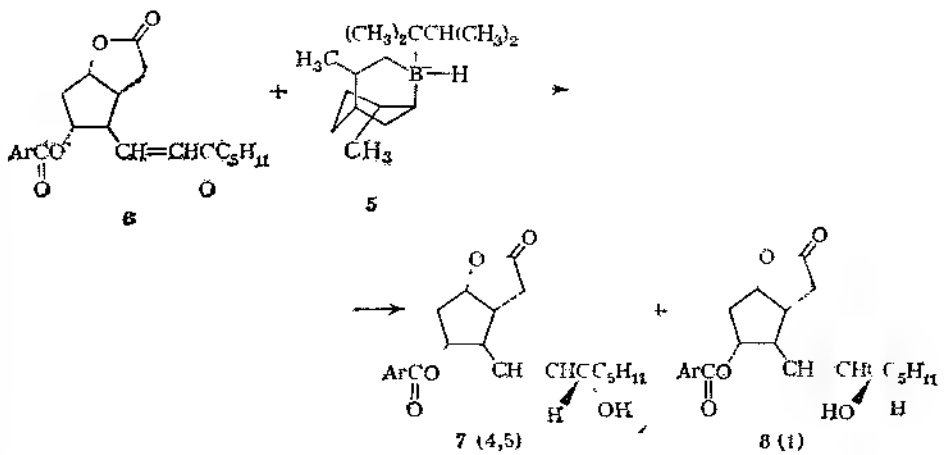
Стереохимия восстановления ациклических кетонов может быть предсказана на основании анализа пространственных факторов. Асимметрический атом углерода, соседний с карбонильным центром, подвергающимся восстановлению, может контролировать направление подхода восстановителя [30] (цифрой 1 обозначено основное направление подхода, цифрой 2 — менее значимое).



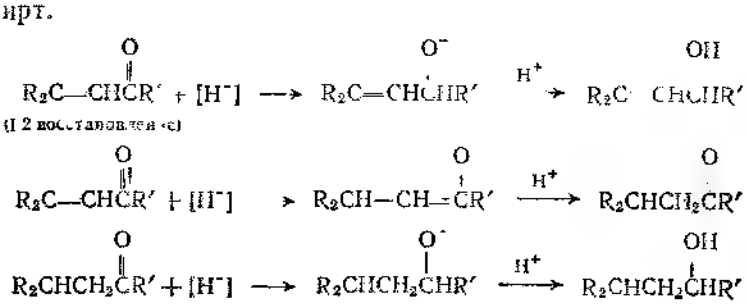
Для предсказания стерического хода реакции на основе пространственных эффектов предполагают, что наиболее предпочтительна та

конформация, в которой карбонильная группа ориентирована между наименьшей и средней по размеру группами, связанными с α-углеродным атомом. В этой конформации присоединение гидрида происходит с наименее пространственно затрудненной стороны, что позволяет правильно предсказать конфигурацию продукта восстановления. Причиной предпочтительности такой конформации является то, что карбонильный кислород в ней находится в наименее пространственно затрудненном окружении. Хотя это не обязательно наиболее стабильная конформация кетона в основном состоянии, в переходном состоянии реакций гидридного восстановления к карбонильному кислороду присоединяются довольно большие алюминий- или борсодержащие группы, что сильно увеличивает его пространственные требования.

Пространственное влияние на стереохимический ход восстановления могут оказывать также и группы, более удаленные от центра, подвергающегося восстановлению. Эти пространственные эффекты увеличиваются при использовании объемистых восстановителей. Например, при восстановлении боковой цепи промежуточного продукта в синтезе простагландинов с помощью очень объемистого триалкилборогидрида (5) удалось достичь существенного (4,5 : 1) преобладания изомера (7) по сравнению с изомером (8) [28]:



Восстановление гидридами α,β-ненасыщенных карбонильных соединений может происходить по одному из двух направлений. Если первоначально восстанавливается карбонильная группа, то образуются аллильные спирты и дальнейшее восстановление обычно не идет, так как несопряженная двойная углерод-углеродная связь инертна по отношению к нуклеофильным частицам. Если же первоначально атакуется двойная связь, то получается енолят. При использовании протонных растворителей это приводит к карбонильному соединению, которое в свою очередь может восстанавливаться, образуя в конечном счете насыщенный спирт.



По этой причине при восстановлении сопряженных ненасыщенных кетонов $NaBH_4$ или $LiAlH_4$ довольно часто обнаруживают и насыщенные, и ненасыщенные спирты [31]. Выход насыщенного спирта обычно выше при использовании борогидрида натрия, а не алюмогидрида лития.

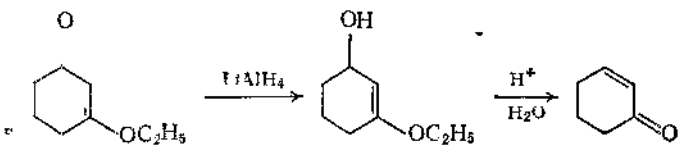
Для восстановления енонов до аллильных спиртов рекомендуют диизобутилалюмогидрид, так как при использовании этого реагента не наблюдалось восстановления соседней двойной связи [32]. Если же желательно провести восстановление двойной связи без затрагивания карбонильной группы, то это обычно осуществляют с помощью каталитического гидрирования. Реагент, приготовленный из гидрида меди и алкиллитиевых соединений, также селективно восстанавливает двойную углерод-углеродную связь [33].

Хотя восстановление обычных карбонильных соединений и производных карбоновых кислот представляет собой наиболее широкую область применения комплексных гидридов металлов, есть и некоторые другие примеры, достаточно полезные в синтетическом плане и заслуживающие обсуждения. Некоторые из них приведены на схеме 4.1.

СХЕМА 4.1. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП КОМПЛЕКСНЫМИ ГИДРИДАМИ МЕТАЛЛОВ

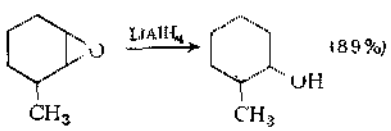
3-Алкоксициклогексеноны

(1) [33а]



Эпоксиды

(2) [33б]



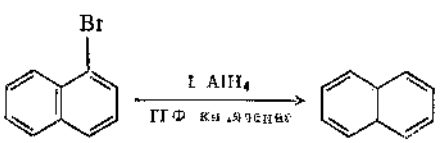
(89%)

Галогениды

(3) [33в] $CH_3(CH_2)_5CHCH_3 \xrightarrow[ДМСО]{NaBH_4} CH_3(CH_2)_6CH_3$ (67%)

(4) [33г] $CH_3(CH_2)_8CH_2I \xrightarrow[ГМФТА]{NaBH_3CN} CH_3(CH_2)_8CH_3$ (88–90%)

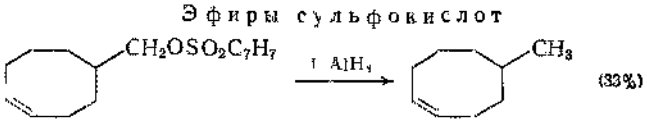
(5) [33д]



(79%)

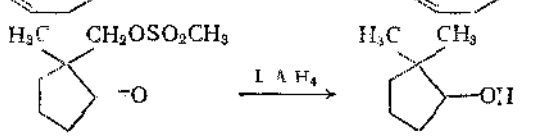
Эфиры сульфокислот

(6) [33е]

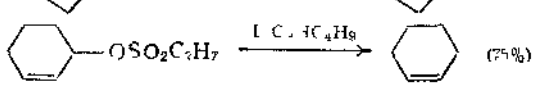


(33%)

(7) [33ж]

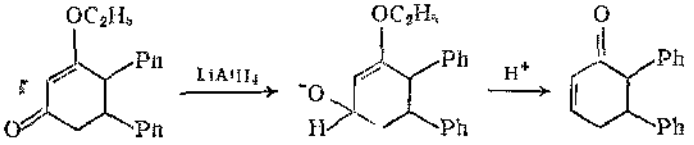


(8) [33з]

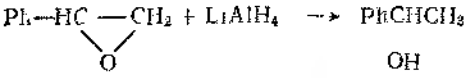


(75%)

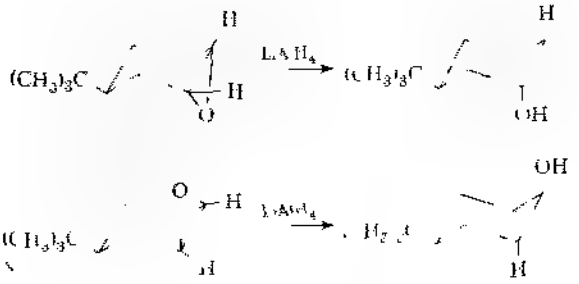
Восстановление эфиров енольных форм β-дикарбонильных соединений с помощью $LiAlH_4$ с последующим гидролизом приводит к образованию α,β-ненасыщенных кетонов [34]. Восстановление протекает только до стадии аллильного спирта, но его последующая обработка кислотой вызывает гидролиз енола и дегидратацию.



Эпоксиды под действием $LiAlH_4$ превращаются в спирты. Реакция осуществляется за счет нуклеофильной атаки, идущей предпочтительно по наименее пространственно затрудненному атому углерода эпоксидной группы



Эпоксиды циклогексенов восстанавливаются через переходные состояния с диаксиальным раскрытием эпоксидного цикла [37]:



Триэтилборогидрид лития является прекрасным реагентом для восстановления эпоксидов, которые относительно мало реакционноспособны или склонны к перегруппировкам [36].

Комплексные гидриды металлов могут осуществлять замещение атомов галогенов или сульфонатных групп в условиях, предпочтительных для протекания реакции по S_N2 механизму. Найдено, что борогидрид натрия в таких растворителях, как диметилсульфоксид или сульфолан, усиливающих его нуклеофильную активность, восстанавливает галогениды и сульфонаты до соответствующих углеводородов [37]. Алюмогидрид лития также может служить эффективным восстановителем для сульфонатов. Сульфонирование спиртов с последующим восстановлением алюмогидридом лития является важным методом восстановительного удаления гидроксигрупп:

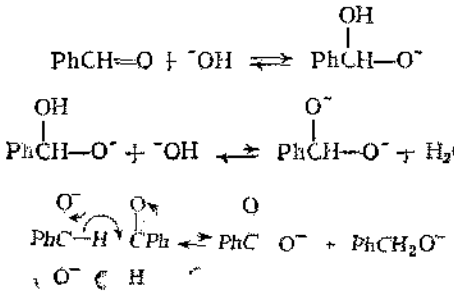
$$ROH + ArSO_2Cl \longrightarrow ROSO_2Ar$$
$$ROSO_2Ar + LiAlH_4 \longrightarrow R{-}H$$

Триэтилборогидрид лития — наиболее активный из известных реагентов для восстановления алкилгалогенидов. Он позволяет получать соответствующие углеводороды с высокими выходами [38].

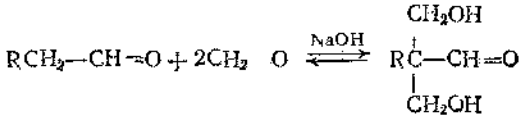
Хотя в некоторых случаях восстановление протекает с инверсией конфигурации, указывающей на S_N2-механизм [39], процесс S_N2, вероятно, не является единственным механизмом, по которому $LiAlH_4$ другие гидриды могут восстанавливать галогениды. Такие соединения, как винилгалогениды (соединения с галогеном, стоящим в голове мостика), а также циклопропилгалогениды (все они практически не склонны к S_N2-реакциям), могут быть восстановлены с хорошими выходами до

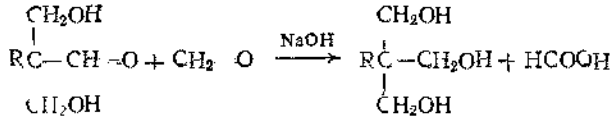
углеводородов с помощью $LiAlH_4$ [40] Арилгалогениды также восстанавливаются $LiAlH_4$ в кипящем тетрагидрофуране [41]. Бромиды и *иодиды восстанавливаются существенно быстрее, чем хлориды* Механизмы, по которым протекают эти реакции восстановления, до сих пор детально не изучены, но ясно, что они не относятся к простым реакциям нуклеофильного замещения у атома углерода.

Существует группа реакций, в которых гидрид-ион переносится от атома углерода. Связь углерод водород имеет низкую полярность и мало склонна к разрыву, требуемому для гидридного переноса. Такие реакции обычно протекают через циклические переходные состояния, в которых новые С—Н-связи образуются одновременно с разрывом старых. Гидридный перенос облегчается за счет высокой плотности заряда на атоме углерода, служащем донором гидрид иона Реакция Канницаро — катализуемое основаниями диспропорционирование альдегидов— является одним из примеров подобных реакций гидридного переноса Ее общий механизм приведен ниже:

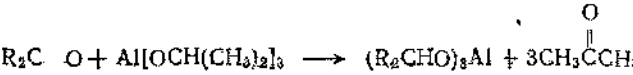


Предполагают, что гидридный перенос осуществляется от частицы, несущей два отрицательных заряда, вероятно, именно высокая плотность *отрицательного заряда ответственна за легкость гидридного переноса* Реакция не применима к альдегидам, способным к енолизации, так как у них возможна альдольная конденсация и последующие превращения. Эта реакция ограниченно используется в современной синтетической химии. Роль восстановителя и субстрата могут выполнять и два различных альдегида; в таком случае в качестве восстановителя обычно используют формальдегид. При синтезе полигидроксиметилированных соединений формальдегид применяют как для альдольной конденсации, так и в качестве восстановителя:

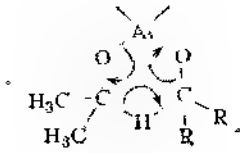




Алкоголяты алюминия катализуют перенос гидрид-иона от спиртов к кетонам. Реакция может быть доведена до конца, если один из кетонов удаляется из реакционной смеси, например за счет отгонки. Эта реакция, обычно проводимая с изопропилатом алюминия, известна как реакция *Меервейна - Понндорфа — Верлея* [42].

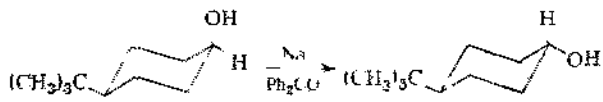


Предполагают, что она протекает через циклическое переходное состояние с атомом алюминия, координированным с карбонильной группой:

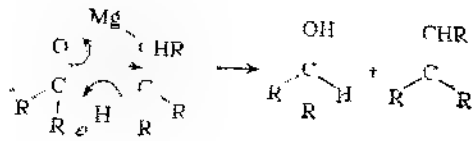


Гидрид присоединяется обычно с пространственно наименее затрудненной стороны; так, например, при восстановлении циклогексанонов основным продуктом является аксиальный спирт [43].

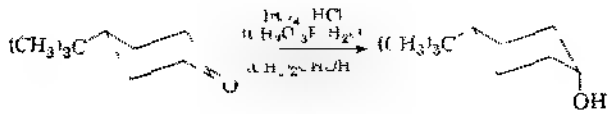
Сходный гидридный перенос осуществляется при нагревании и с алкоголятами натрия. Он лежит в основе важного метода эффективного установления стереохимического равновесия в системах с гидроксильными группами. Обычная процедура состоит в добавлении небольшого количества карбонильного соединения, чаще всего бензофенона, который действует как первичный акцептор гидрид-ионов и тем самым катализует реакцию. Многократное образование и окисление спирта приводит к равновесному составу реакционной смеси.



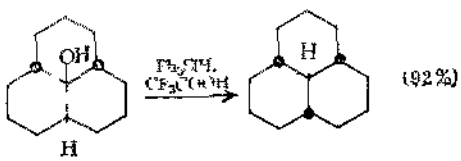
Если нормальное присоединение реактива Гриньяра к кетонам затруднено по пространственным соображениям, доминирующей становится реакция гидридного переноса [44]. Более детально этот процесс обсужден в гл. 5.



Новый метод восстановления кетонов, который характеризуется очень высоким отношением содержания аксиальных продуктов к экваториальным, также, вероятно, включает гидридный перенос от используемого в реакции изопропанола, хотя детально механизм этой реакции не исследован [45].



Карбениевые ионы могут отщеплять гидрид-ионы от потенциальных гидридных доноров. Связь кремний—водород очень активна в реакциях с карбениевыми ионами, что приводит к восстановлению последних до углеводородов [46]. Эта реакция нашла препаративное применение для восстановления спиртов, которые могут легко превращаться в карбениевые ионы под действием трифторуксусной кислоты, например



4.2. ДОНОРЫ АТОМАРНОГО ВОДОРОДА

Восстановление с помощью доноров атомарного водорода обязательно включает интермедиаты с неспаренными электронами. Наиболее важный пример восстановительных реагентов этого типа — гидрид три-*н*-бутилолова. Он способен к восстановительному замещению галогенов на водород в галогенсодержащих соединениях многих типов. Исследования показали, что реакция идет по свободнорадикальному цепному механизму [47] (In-инициатор):

$$In\bullet + Bu_3SnH \longrightarrow In{-}H + Bu_3Sn\bullet$$

$$Bu_3Sn\bullet + R{-}X \longrightarrow R\bullet + Bu_3SnX$$

$$R\bullet + Bu_3SnH \longrightarrow RH + Bu_3Sn\bullet$$

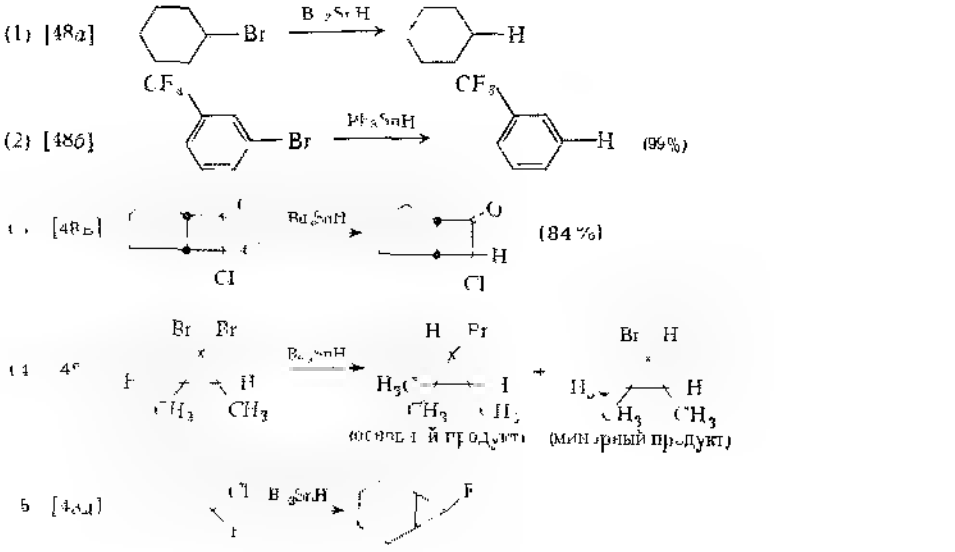
Способность тризамещенных станнанов эффективно функционировать в этих реакциях зависит от их способности служить донорами атомарного водорода. *Реакционная способность галогенидов изменяется в ряду* [48]

$$RI > RBr > RCl > RF$$

который отражает относительную легкость отрыва атома галогена.

Три-*н*-бутилоловогидрид обнаруживает значительную селективность по отношению к полигалогенированным соединениям, что позволяет проводить частичное дегалогенирование. Причины более высокой реакционной способности *углеродных атомов с более высокой степенью галогенирования* к восстановлению кроются в стабилизующем эффекте, который оказывают на радикальный интермедиат остающиеся в молекуле атомы галогенов. Эта селективность используется, например, для восстановления дигалогенциклопропанов до моногалогенциклопропанов (реакции 4 и 5 на схеме 4.2).

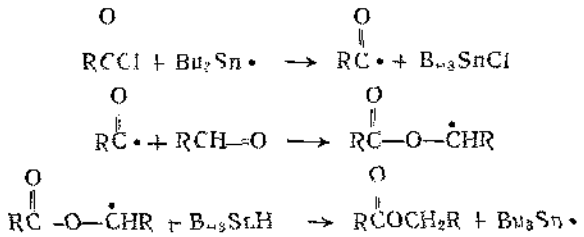
СХЕМА 4.2. ДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ СТАННАНОВ



Восстановительное дегалогенирование можно также использовать для превращения хлорангидридов кислот в альдегиды [49].

$$RCOCl \xrightarrow{Bu_3SnH} RCHO$$

В определенных условиях процесс осложняется конкурирующей реакцией, приводящей к частичному превращению альдегида в сложный эфир:



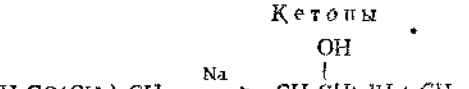
Восстановление за счет доноров атомарного водорода осуществляется также в ряде фотохимических процессов и в определенных типах свободнорадикальных реакций (см. гл. 11 и 12 в кн. 1).

4.3. ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАСТВОРЯЮЩИМИСЯ МЕТАЛЛАМИ

Ряд полезных методов восстановления основан на применении металлов в качестве восстановителей. Некоторые из наиболее важных реакций этой группы перечислены на схеме 4.3. До появления гидридов металлов наиболее важным препаративным методом восстановления кетонов до спиртов было восстановление активными металлами, преимущественно натрием, с использованием в качестве растворителей спиртов,

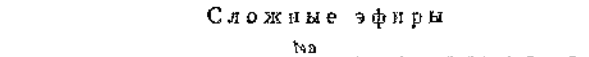
СХЕМА 4.3. ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАСТВОРЯЮЩИМИСЯ МЕТАЛЛАМИ

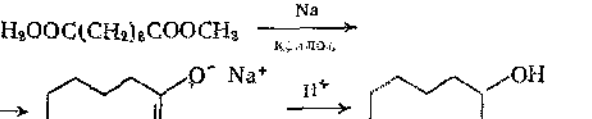
Кетоны

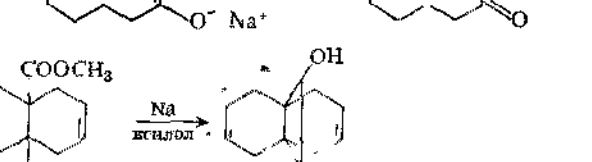
(1) [49а] 

(2) [49б]

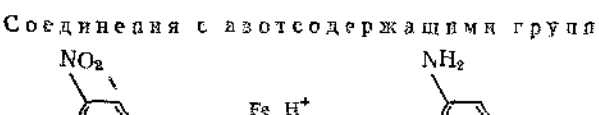
Сложные эфиры

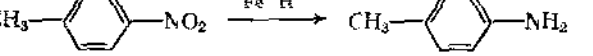
(3) [49в] 

(4) [49г] 

(5) [49д] 

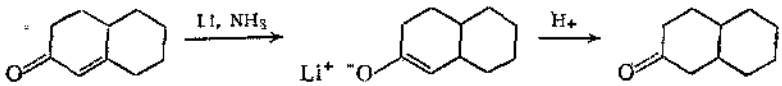
Соединения с азотсодержащими группами

(6) [49е] 

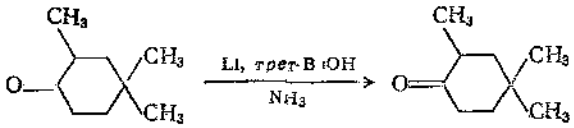
(7) [49ж] 

α,β-Ненасыщенные кетоны

(8) [49з]

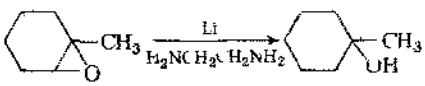


(9) [49и]



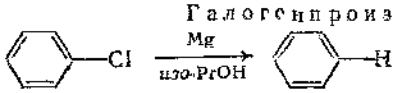
Эпоксиды

(10) [49к]

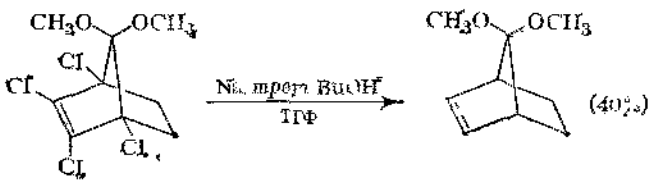


Галогенпроизводные

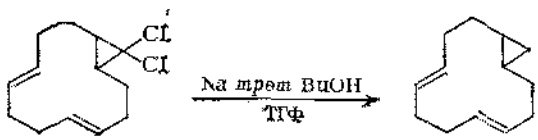
(11) [49л]



(12) [49м]

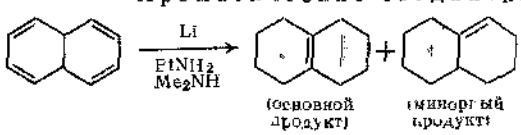


(13) [49н]

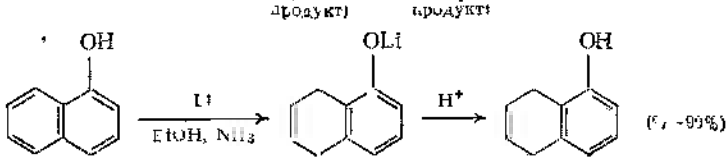


Ароматические соединения

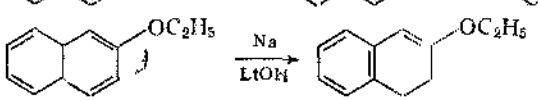
(14) [49о]



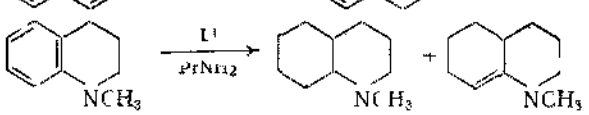
(15) [49п]



(16) [49р]



(17) [49с]



таких как этанол и пропанол. В настоящее время этот метод, иногда называемый восстановлением по Буво — Блану, используют редко. Механизм реакции включает перенос электронов от металла к карбонилу в две отдельные стадии:

$$Na\bullet + R_2CO \longrightarrow Na^+ + R_2CO\bullet \xrightarrow{R'OH} R_2CHO\bullet$$

$$R_2CHO\bullet + Na\bullet \longrightarrow R_2CHO^- + Na^+$$

Обычно в реакции преимущественно образуется более стабильный спирт из пары стереоизомеров, так как в этих условиях устанавливается равновесие за счет реакции гидридного переноса (см. разд. 4.1).

Восстановление кетонов может приводить к симметричным диолам, если образующиеся в результате одноэлектронного переноса интермедиаты быстрее взаимодействуют между собой, чем подвергаются дальнейшему восстановлению до алкоголятов. Необходимым условием того, чтобы конденсация стала предпочтительным процессом, является пониженная скорость протонирования первоначально образующихся радикал-анионов, с тем чтобы они успевали взаимодействовать между собой до протонирования:

$$R_2C{=}O + e^- \longrightarrow R_2\dot{C}O^-$$

$$2R_2\dot{C}O^- \longrightarrow R_2C(O)\text{–}\text{–}(O)CR_2$$

По этой причине восстановительную димеризацию обычно проводят в углеводородных растворителях. Наиболее широко используемые металлы — магний, цинк и амальгама алюминия. На схеме 4.3 в качестве примера приведено восстановление ацетона до 2,3-диметилбутандиола-2,3*.

Восстановительную димеризацию сложных эфиров осуществляют с помощью металлического натрия в инертных растворителях. Иногда эту реакцию называют *ацилоиновой конденсацией* по названию класса образующихся при этом соединений:

$$RCOR' + Na \longrightarrow R\dot{C}(O^-)OR'$$

$$2R\dot{C}(O)OR' \longrightarrow R'O\text{–}C(O^-)\text{–}C(O^-)\text{–}OR' \longrightarrow R'O\text{–}C(O)\text{–}C(O)\text{–}OR'$$

$$RC(O)\text{–}C(O)R + 2Na\cdot \longrightarrow RC(O^-)\text{–}C(O^-)R \xrightarrow{H^+} RC(O)\text{–}C(OH)R$$

Эфиры в этих условиях реагируют внутримолекулярно с образованием циклических ацилоинов [50]. Эта реакция — один из важных методов синтеза циклов большого и среднего размера; в качестве иллюстрации см. реакцию (4) на схеме 4.3. Рассматривался и иной механизм, который исключает промежуточное образование α-дикарбонильных соединений, так как их участие в реакции сомнительно [51]:

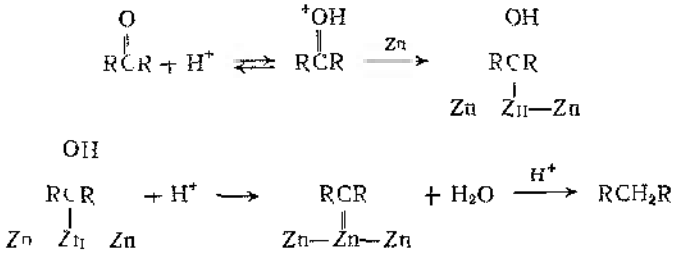
$$RCOOR' + Na\cdot \longrightarrow R\dot{C}(O)OR'$$

$$RC(O^-)OR' + RCOOR' \longrightarrow RC(OR')(O^-)\text{–}O\text{–}CR(OR') \xrightarrow{Na\cdot} RC(OR')(O^-)\text{–}O\text{–}CR(OR') \longrightarrow$$

$$\longrightarrow RC(OR')(O^-)\text{–}CR(O^-)(OR') \xrightarrow{Na\cdot} RC(OR')(O^-)\text{–}\dot{C}R(O^-)(OR') \longrightarrow RC(O)\text{–}C(O)R \xrightarrow{Na\cdot} RC(O^-)\text{–}C(O^-)R$$

* Такие соединения в русской литературе по традиции называют *пинаконами*; в английской употребляют более подходящее (по окончанию) название *пинакол* — —

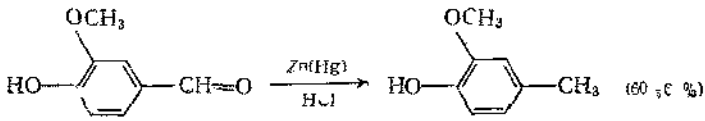
Действием цинка в соляной кислоте карбонильную группу можно восстановить до метиленовой. Предполагают, что кислород элиминируется в форме воды из частично восстановленного интермедиата, связанного с цинком

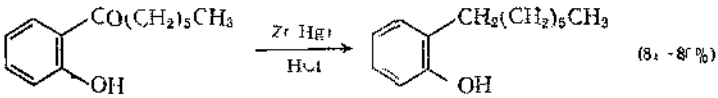


Эта реакция известна как *восстановление по Клемменсену* [52]. Соответствующие спирты в этих условиях не восстанавливаются до углеводородов, следовательно они не могут быть промежуточными соединениями в общем процессе. Восстановление по Клемменсену обычно очень

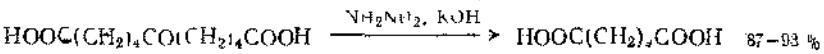
СХЕМА 4.4. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ ДО МЕТИЛЕНОВОЙ

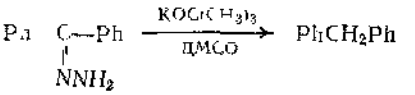
По Клемменсену

(1) [52*а*]  (60–65 %)

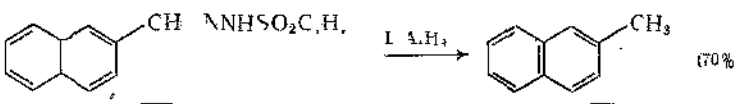
(2) [52*б*]  (80–85 %)

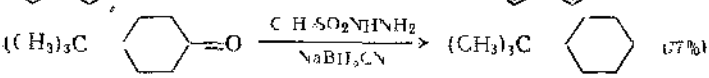
По Вольфу — Кижнеру

(3) [52*в*]  87–93 %

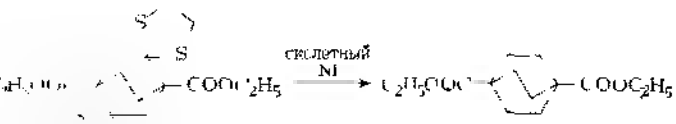
(4) [52*г*]  (90%)

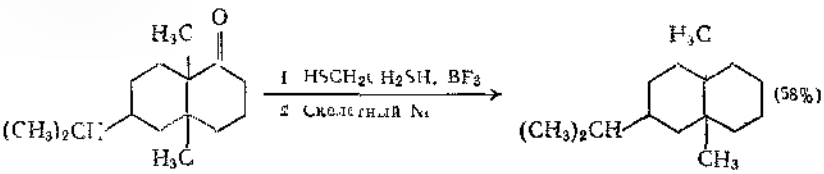
По Каглиоти

(5) [52*д*]  (70%)

(6) [52*е*]  (77%)

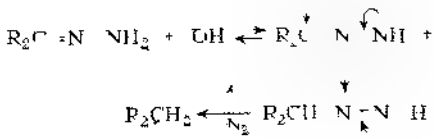
Десульфированием тиокеталей

(7) [52*ж*] 

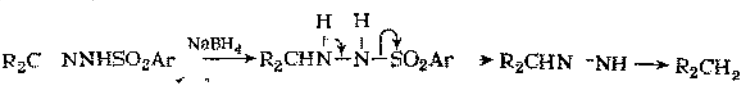
(8) [52*з*]  (58%)

эффективно в случае арилкетонов и менее пригодно для соединений с несопряженными карбонильными группами Несколько примеров реакций этого типа приведено на схеме 4 4.

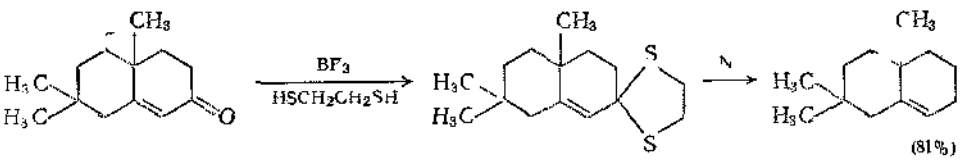
Здесь же удобно обсудить еще несколько других важных методов эффективного восстановления карбонильной группы до метиленовой, хотя в них и не используется процесс растворения металлов *Реакция Вольфа Кижнера* заключается в катализуемом основаниями разложении гидразонов [53] Предполагают, что сначала образуются алкилдиимиды, *которые далее расщепляются с элиминированием азота:*



При восстановлении тозилгидразонов $LiAlH_4$ или $NaBH_4$ карбонильная группа также превращается в метиленовую [54]. Предполагают, что здесь, как и в реакции Вольфа Кижнера, промежуточно образуется диимид:

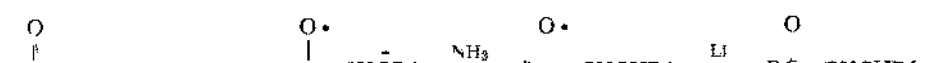


Восстановление карбонильной группы до метиленовой проходит с великолепными выходами при использовании такого мягкого восстанавливающего агента, как цианоборогидрид натрия [55] Этот реагент прибавляют непосредственно к смеси карбонильного соединения, подлежащего восстановлению, и *п*-толилсульфонилгидразина Гидразон по мере образования восстанавливается под действием $NaBH_3CN$ до углеводорода. Карбонильные группы можно восстановить до метиленовых, превращая их на промежуточной стадии в тиокетальные группы. Обычно получают циклические тиокетали на основе этандитиола. Нагревание тиокеталя с избытком скелетного никеля вызывает гидрогенолиз связей C –S, например [56]:



(81%)

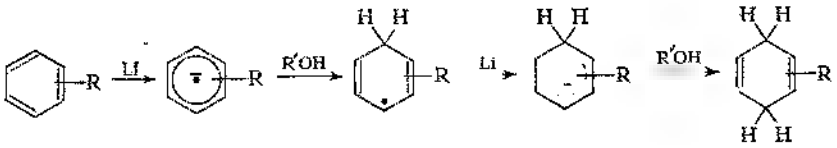
Важной восстановительной системой является также литий в аммиаке В разд 1.3 уже обсуждались преимущества использования этого метода для синтеза специфических енолятов путем восстановления α,β-ненасыщенных кетонов Енолят не обладает достаточной основностью для отрыва протона от аммиака, поэтому он стабилен и, следовательно, может участвовать в различных реакциях, характерных для енолятов.



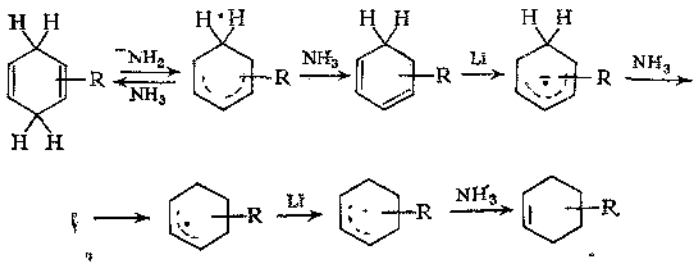
Если необходимо провести восстановление, то в реакционную смесь вводят источник протонов (например, спирты), чтобы осуществлялось протонирование енолята

Системы с растворяющимися металлами составляют наиболее общий метод частичного восстановления ароматических колец [57] Обычные восстановители — литий или натрий и спирт в жидком аммиаке.

Реакция начинается с переноса электрона, затем образующийся радикал анион протонируется спиртом:

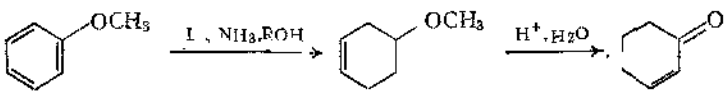


Изолированные двойные связи образующихся дигидросоединений восстанавливаются с гораздо меньшей легкостью, чем сопряженные циклические системы, поэтому восстановление останавливается на стадии дигидропроизводного. В отсутствие спирта может образоваться тетрагидропроизводное через стадию сопряженного диена:

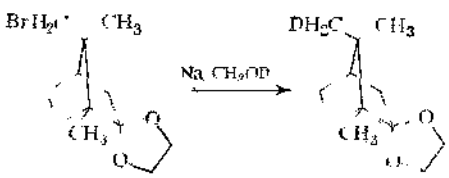


Заместители в кольце влияют на скорость восстановления вполне предсказуемым образом. Электронодонорные группы затрудняют перенос электрона, тогда как электроноакцепторные группы облегчают восстановление. Заместители определяют также направление протонирования. При наличии электроноакцепторных заместителей образуются 1-замещенные 1,4-дигидробензолы, тогда как в случае электронодонорных заместителей образуются 1-замещенные 2,5-дигидробензолы.

Восстановление метоксибензолов с последующим гидролизом промежуточно образующегося эфира енола служит важным методом синтеза циклогексенонов.

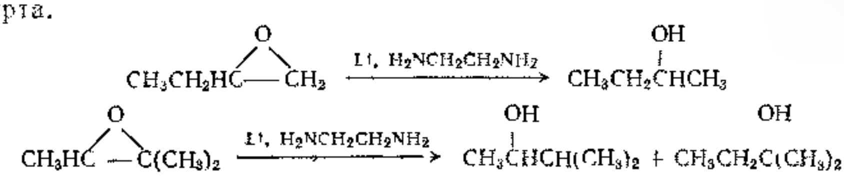


Литий или натрий, растворяясь в смеси тетрагидрофурана с *трет*-бутиловым спиртом, могут осуществлять эффективное восстановительное дехлорирование хлорсодержащих соединений. Этот синтетический метод важен для получения углеводородов через промежуточные галогениды. Важным примером является конверсия дихлорциклопропанов (полученных присоединением к дихлоркарбенам, см. разд. 8.2) и хлорированных аддуктов, образующихся по реакции Дильса — Альдера (на основе гексахлорциклопентадиена; см. разд. 6.1), в соответствующие углеводороды (реакции 11—13 на схеме 4.3). При использовании растворителей, содержащих связанный с кислородом дейтерий, атом галогена замещается дейтерием, например [58]:



Эпоксиды подвергаются восстановительному раскрытию под действием лития, растворяемого в этилендиамине [59]. Для простран-

ственно затрудненных эпоксидов этот метод несомненно предпочтительнее, чем восстановление алюмогидридом лития. Несимметричные эпоксиды образуют вторичные спирты, и не дают первичных, тогда как при восстановлении тризамещенных эпоксидов образуются оба возможных спирта.



ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

N. C. Gaylord, Reduction with Complex Metal Hydrides, Interscience, New York, NY, 1956 (*Н. Гейлорд*. Восстановление комплексными гидридами металлов. Пер. с англ. Под ред. Н. К. Кочеткова. М.: Издатинлит, 1959. 912 с.)

E. Schenker, in Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Vol. IV, W. Foerst (ed.), Verlag Chemie, Weinheim, Ger., 1968

R. L. Augustine, Reduction Techniques and Applications to Organic Synthesis, Marcel Dekker, New York, NY, 1968

H. C. Brown, Organic Synthesis via Boranes, Interscience, New York, NY, 1975

H. C. Brown, Boranes in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА *

В. Микович, М. Михайлович. Алюмогидрид лития и его применение в органической химии. Пер. с англ. Под ред. А. Ф. Платэ. М.: Издатинлит, 1957. 258 с.

Р. Бартошевич, В. Мечниковска-Столярчик, Б. Опшондек. Методы восстановления органических соединений. Пер. с польск./Под ред. Н. А. Кобалева. М.: Издатинлит, 1960. 406 с.

А. Хайош. Комплексные гидриды в органической химии. Пер. с нем./Под ред. Ю. С. Варшавского, А. А. Потехина. Л.: Химия, 1971. 624 с.

Б. М. Михайлов, Ю. Н. Бубнов. Борорганические соединения в органическом синтезе. М.: Наука, 1977. 515 с.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *B. Rickborn, M. T. Wuesthoff*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6894 (1970).

1а. *H. C. Brown, R. F. McFarlin*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 252 (1956); **80**, 5372 (1958); *H. C. Brown, B. C. Subba Rao*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5377 (1958); *H. C. Brown, A. Tsukamoto*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1089 (1964).

1б. *H. C. Brown, N. M. Yoon*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1464 (1966).

1в. *H. C. Brown, P. Heim, N. M. Yoon*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1637 (1970); *N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky*, J. Org. Chem. **38**, 2786 (1973); *H. C. Brown, P. Heim*, J. Org. Chem. **38**, 912 (1973).

1г. *H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora, N. M. Yoon*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7161 (1970); *H. C. Brown, V. Varma*, J. Org. Chem. **39**, 1631 (1974).

1д. *K. E. Wilson, R. T. Seidner, S. Masamune*, Chem. Commun., 213 (1970); *E. J. Corey, F. A. Broger*, Tetrahedron Lett., 1779 (1969); *Л. И. Захаркин, Л. П. Сорокина*, ЖОХ, **37**, 561 (1967).

2. *A. C. Cope, E. Ciganek*, Org. Synth. **IV**, 339 (1963) [СОП **11**, 16 (1961)].

3. *R. B. Moffett*, Org. Synth. **IV**, 354 (1963) [СОП **5**, 27 (1954)].

4. *J. H. Conover, D. S. Tarbell*, J. Am. Chem. Soc. **72**, 3586 (1950).

5. *R. L. Hinman, S. Theodoropulos*, J. Org. Chem. **28**, 3052 (1963).

6. *H. C. Brown, B. C. Subba Rao*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5377 (1958).

7. *H. C. Brown, P. M. Weissman*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 5614 (1965).

8. *J. Malek, M. Černy*, Synthesis 217 (1972).

9. *H. C. Brown, A. Tsukamoto*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 1549 (1961).

10. *J. W. Wilt, J. M. Kosturik, R. C. Orlowski*, J. Org. Chem. **30**, 1052 (1965).

11. *H. A. Staab, H. Braunling*, Justus Liebigs Ann. Chem. **654**, 119 (1962).

12. *H. C. Brown, C. P. Garg*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1085 (1964).

13. *H. C. Brown, A. Tsukamoto*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1089 (1964).

14. *G. Grethe, H. S. Lee, T. Mitt, M. R. Uskokovič*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5904 (1971).

15. *E. J. Corey, F. A. Broger*, Tetrahedron Lett., 1779 (1969).

16. *H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora, N. M. Yoon*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7161 (1970).

17. *J. Gutzwiller, M. Uskokovic*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 204 (1970).

---

* Дополнение редактора.

18. *N. A. LeBel, M. E. Post, J. J. Wang* J. Am. Chem. Soc. **86**, 3759 (1964)
19. *R. V. Stevens, J. T. Lai,* J. Org. Chem. **37**, 2138 (1972). *S. Trofimenko,* J. Org. Chem. **29**, 3046 (1964)
20. *C. F. Lane* Synthesis 135 (1975)
21. *R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst* J. Am. Chem. Soc. **93**, 2897 (1971)
22. *M. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky,* J. Org. Chem. **38**, 2786 (1973)
23. *H. C. Brown, P. Heim,* J. Org. Chem. **38**, 912 (1973)
24. *W. G. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce* J. Am. Chem. Soc. **78**, 2579 (1956)
25. *M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent* Tetrahedron Lett., 2199 (1968). *M. Cherest, H. Felkin,* Tetrahedron Lett., 2205 (1968)
26. *J. Klein,* Tetrahedron Lett., 4307 (1973)
26a. *A. V. Kamernitzky, A. A. Akhrem,* Tetrahedron **18**, 705 (1962)
26b. *P. T. Lansbury, R. E. MacLeay,* J. Org. Chem. **28**, 1940 (1963)
26c. *B. Rickborn, W. T. Wuestnoff,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 6894 (1970).
26d. *H. C. Brown, J. Muzzio,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 2811 (1966)
26e. *J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel, Y. Senda,* Tetrahedron Lett. 6127 (1968)
26f. *E. C. Ashby, J. P. Sevenair, F. R. Dobbs,* J. Org. Chem. **36**, 197 (1971)
27. *H. C. Brown, W. C. Dickason* J. Am. Chem. Soc. **92**, 709 (1970)
28. *E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 1491 (1971)
29. *H. C. Brown, S. Krishnamurthy* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7159 (1972)
30. *D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez,* J. Am. Chem. Soc. **74**, 5828 (1952)
31. *M. R. Johnson, B. Rickborn* J. Org. Chem. **35**, 1141 (1970). *W. R. Jackson, A. Zurqiyah,* J. Chem. Soc. 5281 (1965)
32. *K. E. Wilson, R. T. Seidner, S. Masamune,* Chem. Commun. 213 (1970)
33. *S. Masamune, G. S. Bates, P. E. Georghiou* J. Am. Chem. Soc. **96**, 3686 (1974)
33a. *W. F. Gannon, H. O. House* Org. Synth. **40**, 14 (1960) [COII, **12**, 187 (1964)]
33b. *B. Rickborn, W. E. Lamke, II* J. Org. Chem. **32**, 537 (1967)
33c. *R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keogh, D. Koharski,* Tetrahedron Lett. 3495 (1969); *H. M. Bell, C. W. Vanderslice, A. Spehar,* J. Org. Chem. **34**, 3923 (1969)
33e. *R. O. Hutchins, C. A. Milewski, B. E. Maryanoff,* Org. Synth. **53**, 107 (1973).
33d. *H. C. Brown, S. Krishnamurthy* J. Org. Chem. **34**, 3918 (1969).
33e. *A. C. Cope, G. L. Woo,* J. Am. Chem. Soc. **85**, 3601 (1963)
33f. *A. Eschenmoser, A. Frey* Helv. Chim. Acta **35**, 1660 (1952)
33g. *S. Masamune, G. S. Bates, P. E. Georghiou* J. Am. Chem. Soc. **96**, 3686 (1974).
34. *H. E. Zimmerman, D. I. Schuster,* J. Am. Chem. Soc. **84**, 4527 (1962)
35. *B. Rickborn, J. Quartucci,* J. Org. Chem. **29**, 3185 (1964). *B. Rickborn, W. E. Lamke, II,* J. Org. Chem. **32**, 537 (1967). *D. K. Murphy, R. L. Alumbaugh, B. Rickborn,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 2649 (1969)
36. *S. Krishnamurthy, R. M. Schubert, H. C. Brown,* J. Am. Chem. Soc. **95**, 8486 (1973)
37. *R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keogh, D. Koharski,* Tetrahedron Lett., 3495 (1969). *H. M. Bell, C. W. Vanderslice, A. Spehar,* J. Org. Chem. **34**, 3923 (1969)
38. *H. C. Brown, S. Krishnamurthy,* J. Am. Chem. Soc. **95**, 1669 (1973)
39. *G. K. Helmkamp, B. E. Rickborn,* J. Org. Chem. **22**, 479 (1957)
40. *C. W. Jefford, D. Kirkpatrick, F. Delay,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 8905 (1972)
41. *H. C. Brown, S. Krishnamurthy,* J. Org. Chem. **34**, 3918 (1969). *P. Oksi, I. Virtanen, P. Jaakkola,* Tetrahedron Lett., 1223 (1969)
42. *A. L. Wilds,* Org. React. **2**, 178 (1944) [OP, **2**, 194 (1950)]
43. *F. Nerdel, D. Frank, G. Barth,* Chem. Ber. **102**, 395 (1969)
44. *J. B. Bartlett, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson, H. S. Mosher,* J. Org. Chem. **29**, 37 (1964)
45. *E. L. Eliel, J. W. Doyle, R. O. Hutchins, E. C. Gilbert* Org. Synth. **50**, 13 (1970).
46. *F. A. Carey, H. S. Tremper* J. Org. Chem. **36**, 758 (1971)
47. *J. W. Menapace, H. G. Kuivila* J. Am. Chem. Soc. **86**, 3047 (1964).
48. *H. G. Kuivila, J. W. Menapace* J. Org. Chem. **28**, 2165 (1963)
48a. *H. G. Kuivila, L. W. Menapace, C. R. Warner* J. Am. Chem. Soc. **84**, 3584 (1962).
48b. *D. H. Lorenz, P. Shapiro, J. Stern, F. J. Becker* J. Org. Chem. **28**, 2332 (1963).
48c. *W. T. Brady, E. F. Hoff, Jr.,* J. Org. Chem. **35**, 3733 (1970)
48d. *D. Seyferth, H. Yamazaki, D. L. Alleston,* J. Org. Chem. **28**, 703 (1963)
48e. *T. Ando, F. Namigata, H. Yamanaka, W. Funasaka* J. Am. Chem. Soc. **89**, 5719 (1967)
49. *H. G. Kuivila, E. J. Walsh, Jr.* J. Am. Chem. Soc. **88**, 571 (1966). *E. J. Walsh, Jr., H. G. Kuivila* J. Am. Chem. Soc. **88**, 576 (1966)
49a. *F. C. Whitmore, J. Otterbacher* Org. Synth. **II**, 317 (1943) [COII **2**, 152 (1949)]
49b. *R. Adams, E. W. Adams* Org. Synth. **I**, 448 (1932) [COII **1**, 342 (1941)]
49c. *R. H. Manske,* Org. Synth. **II**, 154 (1943) [COII **2**, 170 (1949)]
49d. *N. L. Allinger* Org. Synth. **IV**, 840 (1963) [COII **5**, 48 (1973)]
49e. *J. J. Bloomfield, J. R. S. Irelan* J. Org. Chem. **31**, 2017 (1966)
49f. *S. A. Mahood, P. V. C. Schaffner* Org. Synth. **II**, 160 (1943) [COII **2**, 156 (1949)]
49g. *W. H. Lycan, S. V. Puntambeker, C. S. Marvel,* Org. Synth. **II**, 308 (1943) [COII, **2**, 154 (1949)].

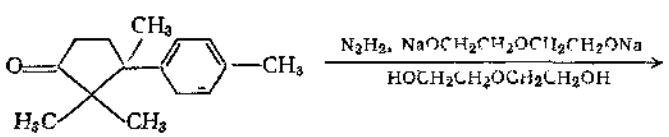
49з *G Stork, P Rosen, N Goldman, R V Coombs, J Tsuji*, J Am Chem Soc **87**, 275 (1965)
49и *H A Smith, B J L Huff, W J. Powers, III, D Caine*, J Org Chem **32**, 2851 (1967)
49к *H C Brown, S Ikegami, J H. Kawakami*, J Org Chem **35**, 3243 (1970).
49л *D Bryce Smith, B J. Wakefield*, Org Synth **47**, 1 3 (1967)
49м *R G Gassman, P G Pape*, J Org Chem **29**, 160 (1964), *P G Gassman, J L Marshall*, Org Synth **48**, 68 (1968)
49н *P G Gassman, J Seter F. J. Williams*, J Am Chem Soc **93**, 1673 (197.)
49о *E. M Kaiser R A Benkeser*, Org Synth **50**, 88 (1970)
49п *C D Gutsche H H Peter*, Org Synth **IV**, 887 (1963) [СОП **9**, 66 (1959)]
49р *M D Soffer, M P Bellis, H E Gellerson, R A Stewart*, Org Synth **IV**, 903 (1963) [СОП **4**, 454 (1953)]
49с *N. J Leonard, C K Steinhardt, C Lee* J Org Chem **27**, 4027 (1963)
50 *K T. Finley*, Chem Rev **64**, 573 (1964), *K T. Finley, N A Sasaki*, J Am Chem Soc **88**, 4267 (1966)
51. *J J. Bloomfield, D C Owsley, C Ainsworth, R E Robertson*, J Org Chem **40**, 393 (1975)
52 *E Vedejs*, Org React **22**, 401 (1975)
52а *R Schwarz H Hering*, Org Synth **IV**, 203 (1963) [СОП **5**, 33 (1954)].
52б *R R Read, J Wood, Jr.* Org Synth **III**, 444 (1955) [СОП, **3**, 42 (1952)]
52в *L J. Durham, D J McLeod, J. Cason*, Org Synth **IV**, 510 (1963) [СОП, **10**, 62 (1960)]
52г *D J Cram, M R V Sahyun, G R Knox* J Am Chem Soc **84**, 1734 (1962).
52д *I Caglioti, M Magi*, Tetrahedron **19**, 1127 (1963)
52е *R O Hutchins, B E Maryanoff C A Milewski*, J Am Chem Soc **93**, 1793 (1971).
52ж *J D Roberts, W T Moreland Jr., J Am Chem Soc. 75, 2.67 (1953).*
52з *P N Rao*, J Org Chem **36**, 2426 (197.)
53 *D Todd*, Org React **4**, 378 (1948), *Huang Minlon*, J Am. Chem. Soc **68**, 2487 (1916)
54 *L Caglioti* Tetrahedron **22**, 487 (1966)
55 *R O Hutchins, B. E. Maryanoff C E Milewski*, J Am Chem Soc **93**, 1793 (1971); *R O Hutchins, C A Milewski, B E Maryanoff*, J Am Chem Soc **95**, 3662 (1973).
56 *F Sondheimer, S Wolfe*, Can J Chem **37**, 1870 (1959)
57 *A J Birch*, Q Rev (London) **4**, 69 (1950), *R G Harvey*, Synthesis, 161 (1970); *A J Birch, H Smith*. Q Rev (London) **12**, 17 (1958)
58 *M R Willcott, III C J Boriack* J Am Chem Soc **93**, 2354 (1971)
59. *H C. Brown, S Ikegami, J. H Kawakami*, J Org Chem. **35**, 3243 (1970).

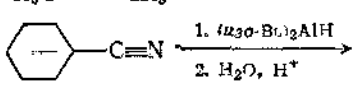
ЗАДАЧИ

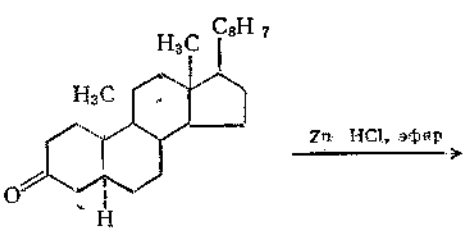
(Литература к задачам приведена на с 435)

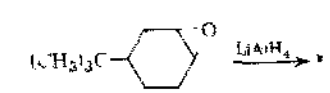
— **4.1.** Укажите, какой продукт следует ожидать в каждой из приведенных ниже реакций:

(*а*) $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2 \xrightarrow{LiAlH_4}$

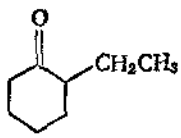
(*б*) 

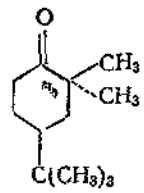
(*в*) 

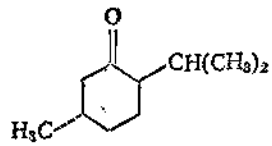
(*г*) 

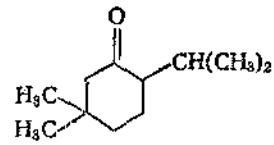
(*д*) 

— 4.2. Укажите конфигурацию основного изомера спирта, который должен образоваться при восстановлении каждого из указанных ниже производных циклогексанона боргидридом натрия:

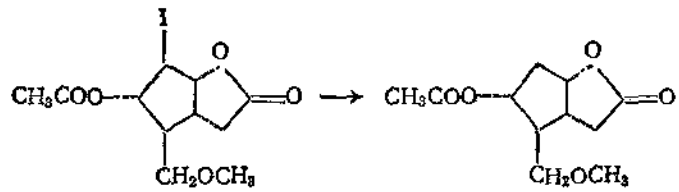
(а) 

(в) 

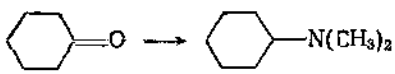
(б) 

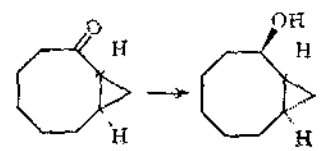
(г) 

— 4.3. Укажите, при каких условиях каждое из приведенных ниже превращений можно осуществить в одну стадию:

(а) 

(б)

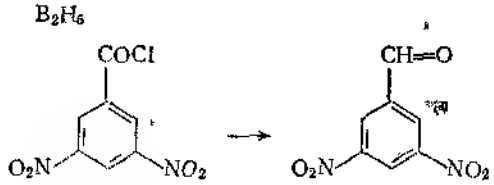
(в) 

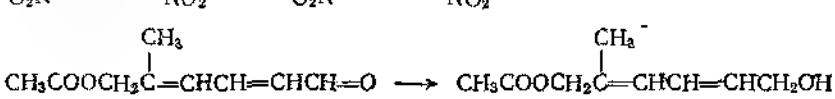
(г) 

— 4.4. Из приведенного ниже списка гидридных восстановителей выберите один или несколько реагентов, пригодных для одностадийного восстановления каждого из соединений до указанного состояния. Если пригодны несколько реагентов, выберите из них лучший и обоснуйте Ваш выбор.

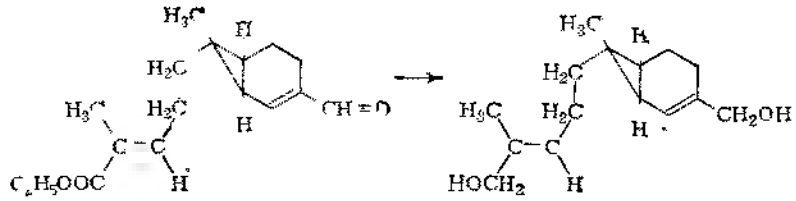
Реагенты

$LiAlH_4$	$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$	$LiAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$
$NaBH_4$	$AlH[CH_2CH(CH_3)_2]_2$	$LiBH\left[\begin{matrix}CHC_2H_5\\ \vert \\ CH_3\end{matrix}\right]_3$
$NaBH_3CN$	$LiBH(C_2H_5)_3$	
B_2H_6		

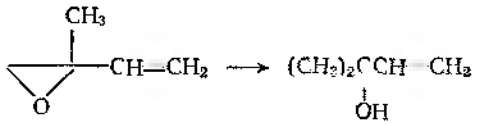
(а) 

(б) 

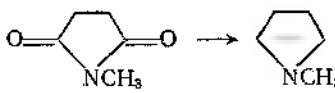
(в)



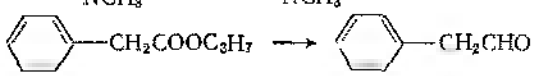
(г)



(д)

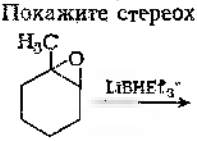


(е)

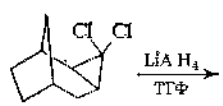


— 4.5. Укажите, какой продукт следует ожидать в каждой из приведенных ниже реакций. Покажите стереохимию превращения. Объясните Ваш ответ.

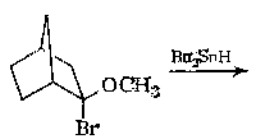
(а)



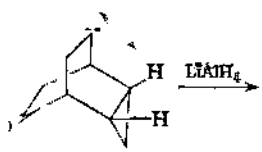
(б)



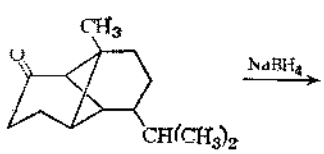
(в)



(г)



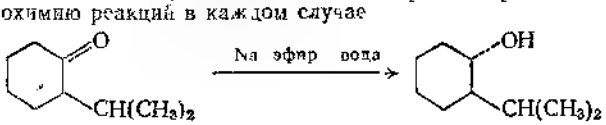
(д)



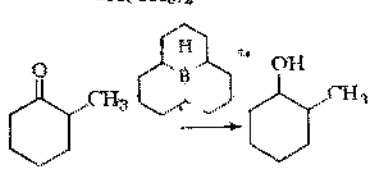
— 4.6. При исследовании серии замещенных циклогексанонов и норборнанонов было найдено, что триметоксиалюмогидрид лития обладает более высокой тенденцией к присоединению с менее затрудненной стороны молекулы, чем три *трет.*бутоксиалюмогидрид. Предложите возможные объяснения такого поведения.

— 4.7. Показано, что каждая из нижеследующих реакций протекает с высокой стереоселективностью. Обсудите основные факторы, которые Вы считаете ответственными за стереохимию реакций в каждом случае.

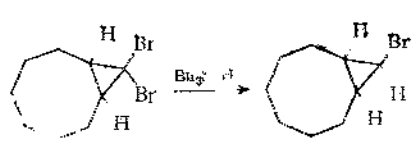
(а)



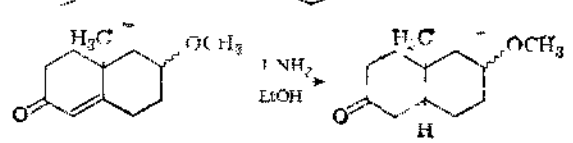
(б)



(в)



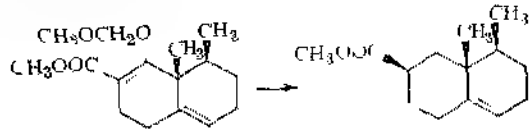
(г)



— **4.8.** Если метод восстановления тозилгидразонов цианоборогидридом натрия обсуждавшийся на с. 137, применяется к α,β ненасыщенным карбонильным соединениям то неизбежно происходит миграция двойной связи. Предложите механизм этого процесса.

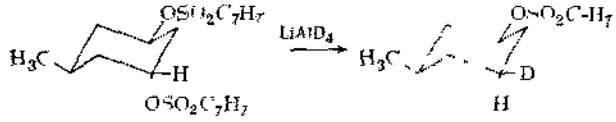
$$PhCH=CHCH=O \xrightarrow{ArSO_2NHNH_2,\ NaBH_3CN} PhCH_2CH=CH_2$$

— **4.9.** Приведенная ниже реакция восстановления была осуществлена с помощью металлического лития в жидком аммиаке. Сформулируйте механизм реакции. Постарайтесь объяснить наблюдаемую стереохимию реакции.

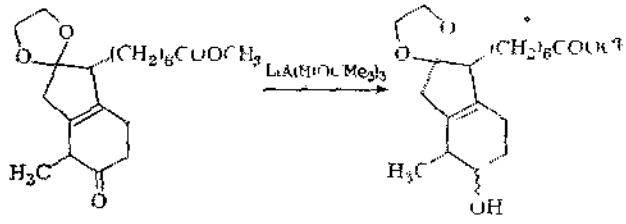


— **4.10.** Объясните причины селективности, наблюдавшейся в каждой из следующих реакций восстановления:

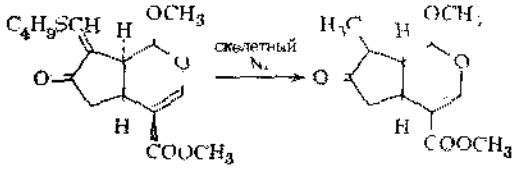
(а)



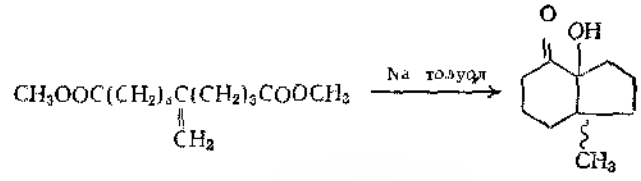
(б)



(в)



— **4.11.** При попытке проведения ацилоиновой конденсации с соединением (9) оказалось, что реакция идет аномально и вместо обычного продукта образуется соединение (10). Предложите механизм реакции.

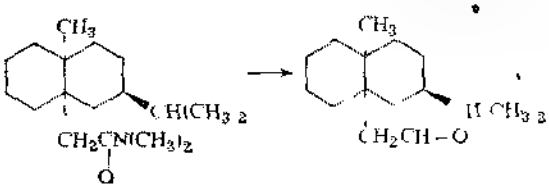


9 10

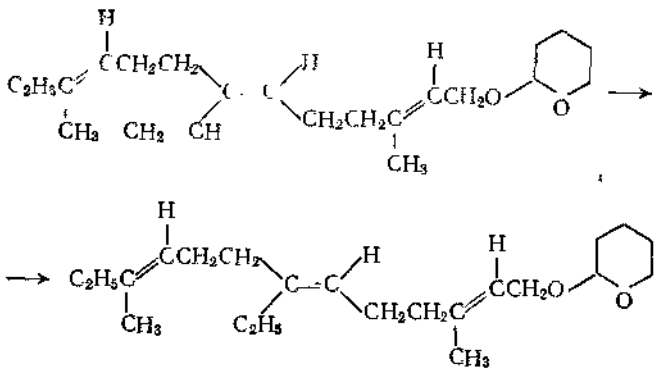
— **4.12.** Предложите реагенты и условия реакции, подходящие для каждого из следующих случаев селективного и частичного восстановления.

(а) $HOOC(CH_2)_4COOC_2H_5 \longrightarrow HOCH_2(CH_2)_4COOC_2H_5$

(б)

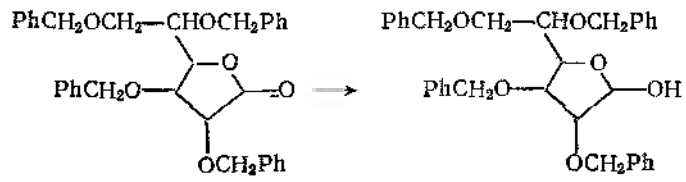


(в)

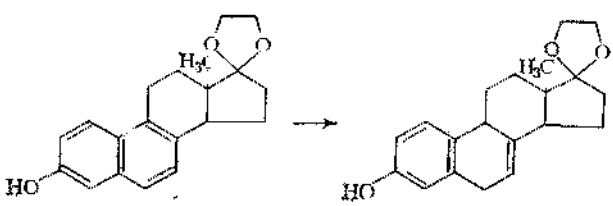


(г)

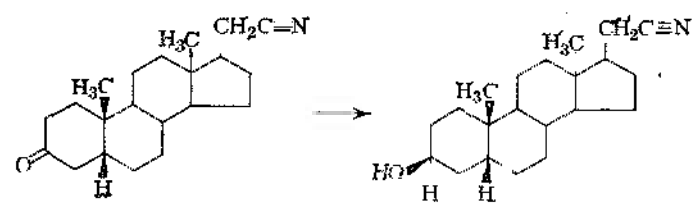
(д)



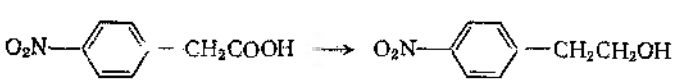
(е)



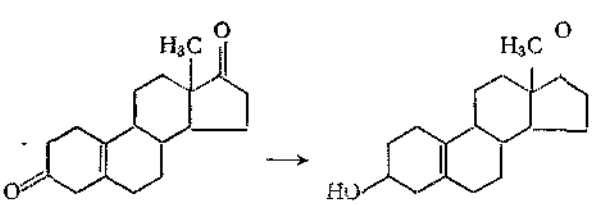
(ж)



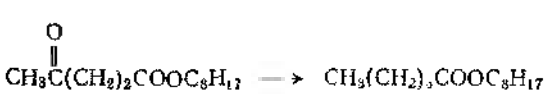
(з)



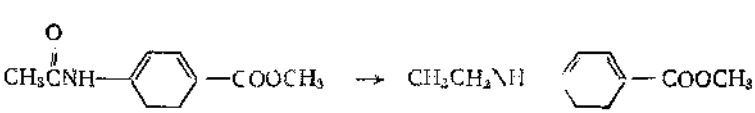
(и)

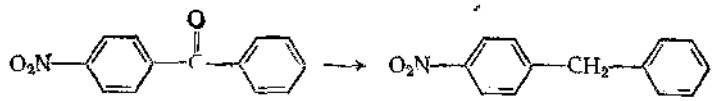


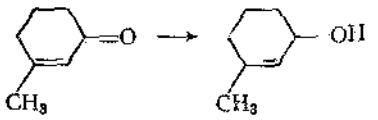
(к)



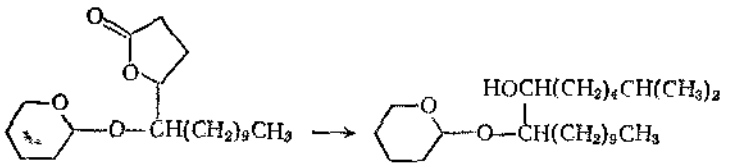
(л)

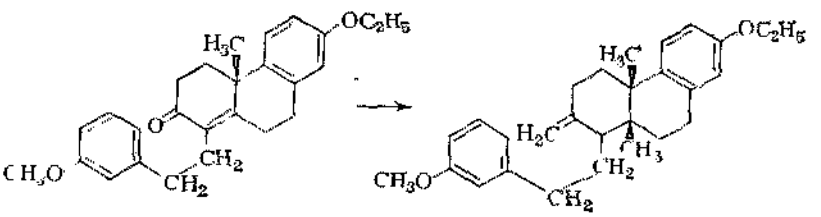


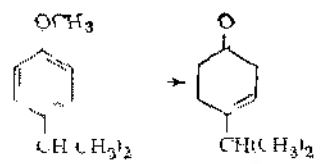
(м) 

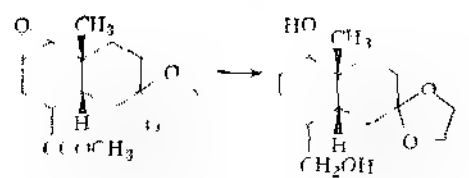
(н) 

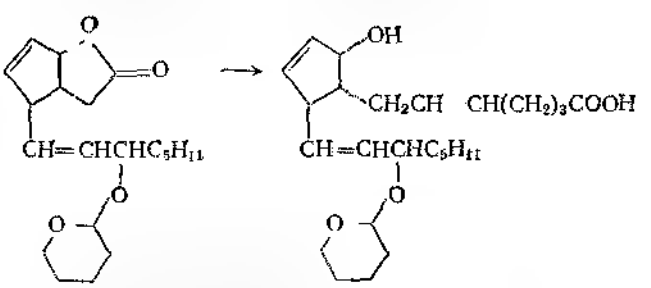
— 4.13. В каждом из приведенных ниже синтезов можно использовать восстановлен на одной или нескольких стадиях. Предложите последовательности реакций, с помощ которых достигается каждое превращение, включая по меньшей мере одну реакц восстановления.

(а) 

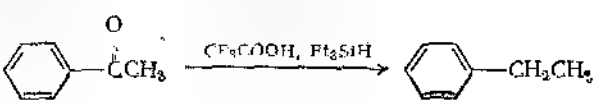
(б) 

(в) 

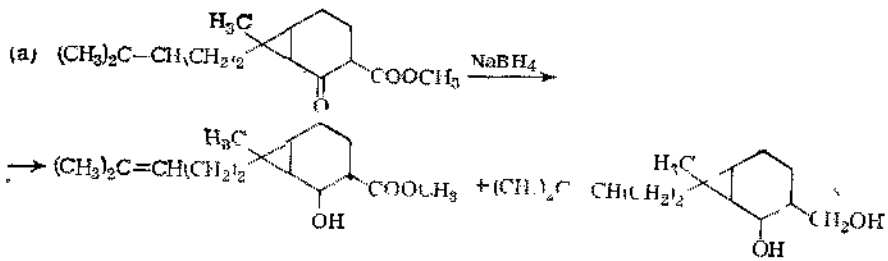
(г) 

(д) 

— 4.14. Многие ароматические кетоны и альдегиды можно восстановить в соответствующие метиленовые соединения действием триэтилсилана в трифторуксусной кислоте. В реакцию не вступают кетоны, содержащие сильные электроноакцепторные заместители, например *п*-цианоацетофенон. В этом случае образуются сложные эфиры соответствующих спиртов с трифторуксусной кислотой. Предложите механизм таких реакций.

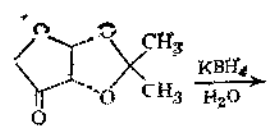


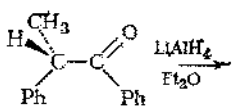
— 4.15. Обычно $NaBH_4$ не действует на сложноэфирные группы в мягких условиях. Ниже показаны два исключения из этого правила. Объясните, каковы причины столь обычайно легкого восстановления в каждом случае.

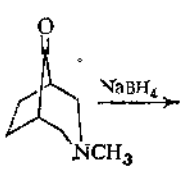
(а) 

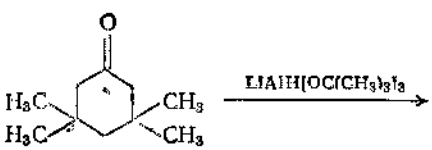
(б) $PhCH_2CH_2COOCH_2CF_3 \xrightarrow{NaBH_4} PhCH_2CH_2CH_2OH$

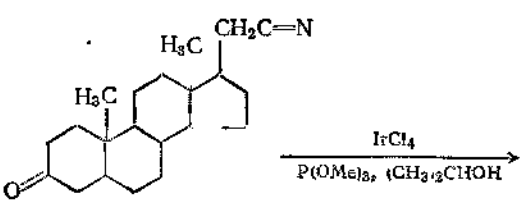
— 4.16. Предскажите стереоселективность каждой из следующих реакций восстановления. Обоснуйте Ваши предсказания.

(а) 

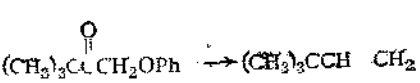
(б) 

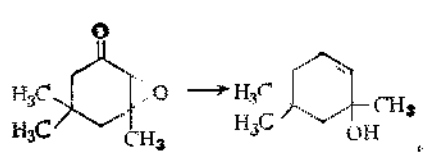
(в) 

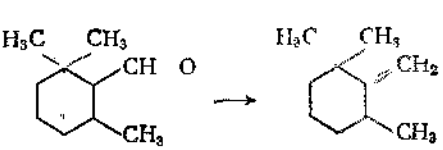
(г) 

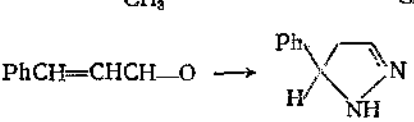
(д) 

— 4.17. При восстановлении по Вольфу — Кижнеру карбонильных соединений, содержащих другие функциональные группы, иногда образуются продукты, отличные от соответствующих метиленовых соединений. Некоторые примеры реакций такого рода даны ниже. Укажите механизм для каждой из них.

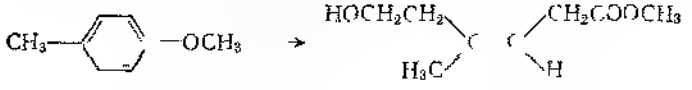
(а) 

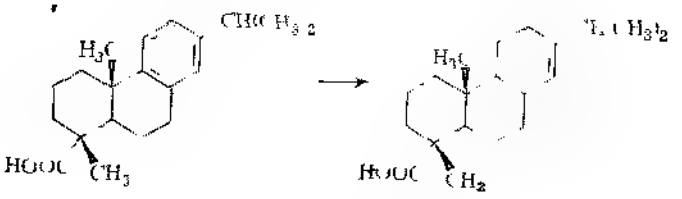
(б) 

(в) 

(г) 

— **4.18.** Восстановление по Берчу составляет существенную часть каждого из приведенных ниже превращений. Напишите последовательность стадий, с помощью которых можно осуществить каждое превращение.

(*а*) 

(*б*) 

ГЛАВА 5

МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

5.1. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТАЛЛОВ I И II ГРУПП ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

5.1.1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Органические производные лития, магния и натрия широко исследованы и принадлежат к наиболее важным металлорганическим соединениям элементов I и II групп периодической системы [1] Металлы в этих двух группах наиболее электроположительные элементы. Связи их с углеродом поляризованы так, что на атоме углерода локализуется высокая плотность заряда:

$$\overset{\delta-}{R}-\overset{\delta+}{M}$$

Такая значительная неравномерность в распределении электронной плотности и ответственна за сильную нуклеофильность и основность, которые характеризуют такие соединения. Эти соединения, как будет видно из более детального обсуждения, легко реагируют с обычными карбонильными группами с образованием продуктов присоединения:

$$R-M + R'_2C{=}O \longrightarrow R-\overset{\displaystyle O^- M^+}{\overset{|}{C}}-R'$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \overset{|}{R'}$$

Они легко отрывают протоны от любых групп OH и NH, превращаясь в углеводороды:

$$R-M + R'OH \longrightarrow R-H + R'O^- M^+$$

Наиболее широкое применение в препаративных целях нашли соединения магния и лития.

Открытие Гриньяром реакции органических галогенидов с металлическим магнием с образованием нуклеофильных магнийорганических соединений было поворотным пунктом в органическом синтезе. Эти соединения и сейчас занимают важное место в органической химии, и реакция галогенидов с металлическим магнием в диэтиловом эфире остается принципиально важным методом их синтеза:

$$RX + Mg \longrightarrow RMgX$$

Реакционная способность галогенидов изменяется в ряду: $RI > RBr > RCl > RF$.

Растворы таких реактивов Гриньяра, как метилмагнийбромид, этилмагнийбромид и фенилмагнийбромид, в настоящее время вполне доступны. Некоторые реактивы Гриньяра, например реактивы винильного типа [2], быстрее образуются в тетрагидрофуране, чем в эфире. Предпочтительное использование эфирных растворов основано на хорошей растворимости реактивов Гриньяра в простых эфирах Такая растворимость — следствие сильного комплексообразования по типу, известному для кислот и оснований Льюиса, между молекулами эфира и атомом магния:

$$R-\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{Mg}}\leftarrow OR'_2$$
$$\qquad\quad\uparrow$$
$$\qquad OR'_2$$

Молекулы эфира удерживаются в координационной сфере магния чрезвычайно прочно. Так, например, с помощью рентгеноструктурного анализа фенилмагнийбромида было доказано, что координированные молекулы эфира сохраняются и в кристаллическом состоянии [3].

Для синтеза реактивов Гриньяра из нереакционноспособных галогенидов используют специальную методику, так называемый *метод сопровождения*. Требуемый галогенид добавляют вместе с более активным галогенидом к магнию, покрытому растворителем. В качестве реакционноспособного галогенида удобно использовать этилендибромид, так как он легко реагирует до этилена, не образуя второго магнийорганического реактива, который мог бы конкурировать с основным в последующих реакциях [4].

$$BrCH_2CH_2Br + Mg \rightarrow [BrMg\overset{\frown}{(CH_2}\overset{\frown}{CH_2}\overset{\frown}{Br}] \rightarrow CH_2{=}CH_2 + MgBr_2$$

Для проведения реакции Гриньяра с нестабильными реагентами иногда используют методику, по которой эквимольные количества галогенида и карбонильного соединения или другого сореагента одновременно прибавляют к магнию. Таким образом магнийорганическое соединение реагирует сразу же по мере образования [5]. Другой перспективный метод заключается в приготовлении высокоактивной формы магния — в виде черного порошка — восстановлением солей магния металлическим натрием или калием. Такой препарат магния реагирует с органическими галогенидами гораздо быстрее, чем металлический магний в форме мелкой стружки [6]. При использовании такого высокоактивного порошка удается получить реактивы Гриньяра даже из фторидов, которые обычно инертны по отношению к металлическому магнию. Винилгалогениды также легко превращаются в реактивы Гриньяра при взаимодействии с магнием в такой активной форме.

Ацетилены обладают достаточно высокой кислотностью и в реакциях с алифатическими реактивами Гриньяра ведут себя как доноры протонов. Эта реакция — обычный метод синтеза алкинилмагниевых соединений *.

$$CH{\equiv}CH + C_2H_5MgBr \longrightarrow CH{\equiv}CMgBr + C_2H_6$$

При синтезе реактивов Гриньяра в качестве растворителей обычно применяют эфиры, но могут быть использованы и углеводороды [7]. Алкилмагнийгалогениды нерастворимы в алканах, однако можно получить их обогащенные растворы в ароматических углеводородах, добавляя эквимольное количество третичного амина, например триэтиламина [8]. В основе растворяющей способности амина лежит его комплексообразование с атомом магния по типу, сходному с описанным для эфиров.

Привычное обозначение RMgX правильно отображает структуру большинства алифатических реактивов Гриньяра в эфирном растворе, однако хорошо известно, что в растворе они существуют в равновесии с галогенидом магния и диалкилмагниевым соединением:

$$2RMgX \rightleftarrows R_2Mg + MgX_2$$

Положение равновесия зависит от природы растворителя и характера конкретных органических групп: для простых арил-, алкил- и алкенилмагнийгалогенидов в эфирных растворах оно существенно смещено влево.

Растворы диалкилмагниевых соединений, свободные от галогенид-ионов, можно приготовить из алкилртутных соединений [9].

$$R_2Hg + Mg \longrightarrow R_2Mg + Hg$$

---

* По имени открывшего эту реакцию русского химика это превращение называют *реакцией Иоцича*. *Прим. ред.*

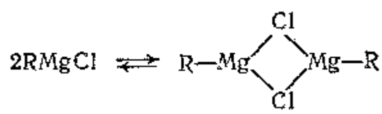
Это пример широко распространенного в химии металлорганических соединений типа реакций, известных как реакция *обмена металл — металл*. Обмен между металлорганическим соединением и металлом происходит тогда, когда находящийся в свободном состоянии металл более электроположителен, чем металл в металлорганическом соединении. Это направление обмена термодинамически предпочтительно главным образом потому, что связанный с углеродом металл оказывается положительно заряженным из-за ионного характера связи металл—углерод.

Обмен между металлорганическими соединениями и солями металлов идет в направлении образования соли наиболее электроположительного металла.

$$2RMgCl + CdCl_2 \longrightarrow R_2Cd + 2MgCl_2$$

Предпочтительность этого направления определяется тем, что более электроположительный металл приобретает максимальный положительный заряд. В случае обмена с участием соли наивысший положительный заряд металл имеет в ионной соли.

Растворы магнийорганических соединений в диэтиловом эфире содержат агрегированные частицы [10]. Доминирующей формой в эфирных растворах алкилмагнийхлоридов являются димеры:



Поведение соответствующих бромидов и иодидов зависит от их концентрации: в очень разбавленных растворах они существуют как мономеры. В тетрагидрофуране тенденция к агрегации уменьшена и реактивы Гриньяра из некоторых алкил- и арилгалогенидов в этом растворителе мономерны.

Арил- и алкиллитиевые соединения можно получать реакцией соответствующих галогенидов с металлическим литием. В качестве побочного продукта образуется эквимольное количество галогенида лития:

$$2Li + RX \longrightarrow RLi + LiX$$

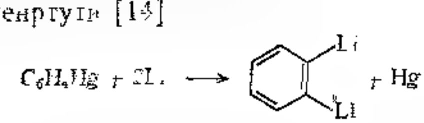
Разработаны также методики синтеза алкениллитиевых соединений [11]. Свободные от галогенидов литиевые соединения можно получить из ртутьорганических соединений обменом металл—металл.

$$2Li + R_2Hg \longrightarrow 2RLi + Hg$$

Для синтеза некоторых литиевых соединений, например, винил- и аллиллития, используют переметаллирование, включающее обмен с оловоорганическими соединениями [12].

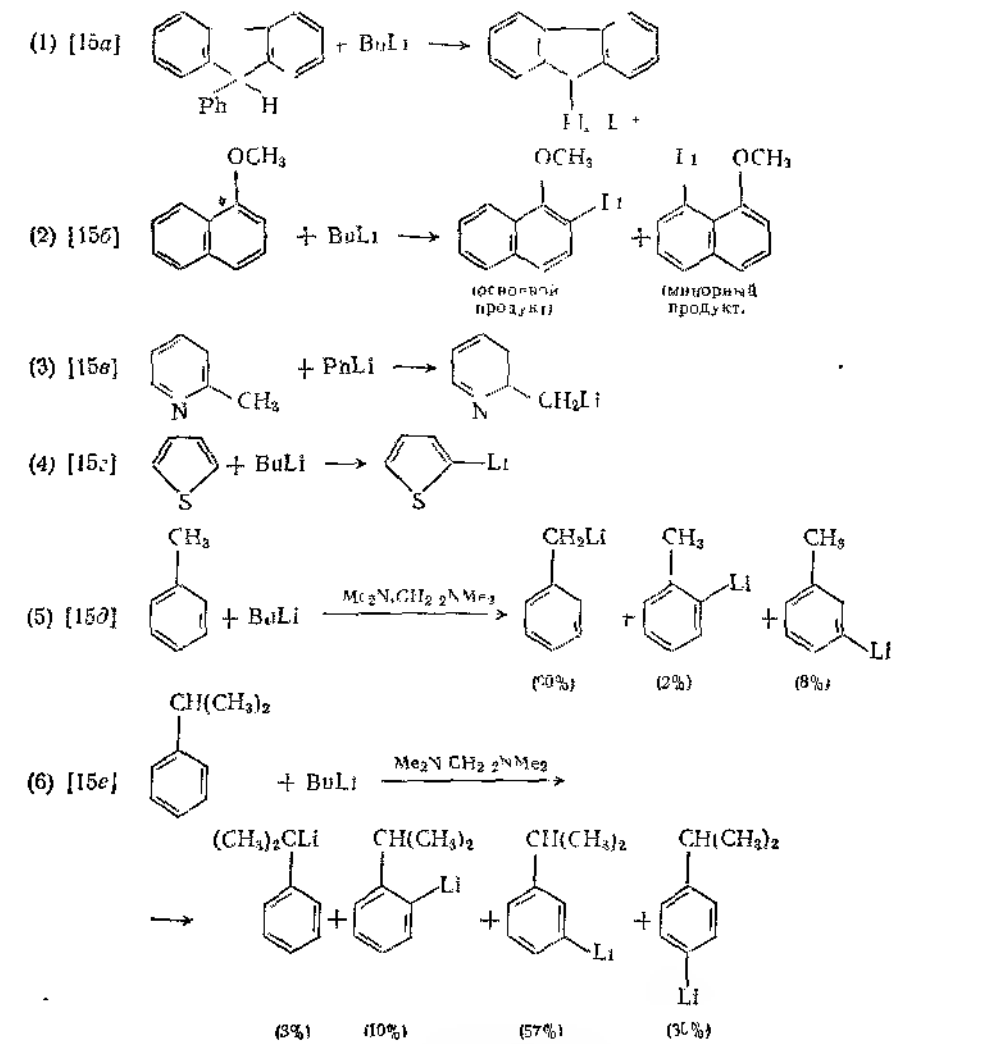
$$4PhLi + (CH_2{=}CH)_4Sn \longrightarrow 4CH_2{=}CHLi + Ph_4Sn$$

Эту методику с успехом использовали и для получения более сложных виниллитиевых соединений [13]. Иногда обмен металл—металл успешно применяют и в других случаях, например для синтеза *о*-дилитийбензола из *о*-фениленртути [14].



Важными способами синтеза некоторых литиевых соединений служат обмен галогена на металл и обмен водорода на металл. Реакции обмена особенно предпочтительны тогда, когда новое металлорганическое соединение стабилизовано резонансом. Металлирование часто осуществляется селективно в положения, находящиеся рядом с гетероатомами. Азот и кислород могут стабилизовать отрицательный заряд на

СХЕМА 5.1 ПОЛУЧЕНИЕ ЛИТИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПУТЕМ МЕТАЛЛИРОВАНИЯ

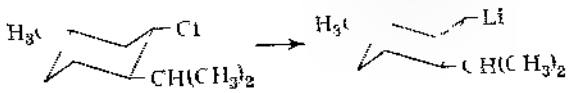


углероде за счет индуктивного эффекта. Однако гораздо важнее стабилизация путем хелатирования, когда заместители играют роль лигандов, координированных с атомом металла [15]. Такие обменные процессы ускоряются при использовании тетраметилэтилендиамина для образования более реакционноспособных алкиллитиевых соединений. Предполагают, что влияние добавляемого амина объясняется его координацией с литием, в результате которой распадаются агрегаты литийорганических соединений и образуются меньшие по размеру и более реакционноспособные системы. Некоторые примеры синтезов литийорганических соединений путем обмена водорода на металл показаны на схеме 5.1.

Целый ряд данных указывает на то, что простые алкиллитиевые соединения существуют в углеводородных растворителях в форме гексамеров. В обычных эфирных растворителях, по некоторым данным, доминируют тетрамеры [16]. Тетрамеры, в свою очередь, сольватированы молекулами эфира [17]. Обнаружено, что определенные пространственно сильно затрудненные алкиллитиевые соединения активнее, чем более простые алкильные производные. Это объясняли пространственными затруднениями, которые предотвращают образование тетрамеров. Обычно

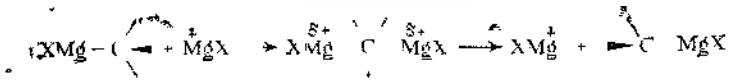
более высокой активностью обладают частицы с меньшей степенью агрегации [18].

Синтез алкиллитиевых соединений и алкилмагнийбромидов [19] из алкилгалогенидов реакцией с металлами идет с потерей стереохимической чистоты реагирующего участка. Стереоизомерные галогениды образуют металлорганические соединения идентичного состава:



Циклопропил- и винилгалогениды превращаются в реактивы Гриньяра с частичным сохранением конфигурации, а образовавшиеся реагенты конфигурационно стабильны [20].

Вторичные магнийорганические соединения после образования подвергаются *стереохимической инверсии довольно медленно*. Для установления равновесия между *эндо*- и *экзо*-норборнилмагнийбромидами при комнатной температуре требуется один день [21]. Методом ЯМР было установлено также, что инверсия конфигурации у атома углерода, связанного с магнием, остается медленным процессом во временной шкале ЯМР вплоть до 170 °С [22]. Напротив, инверсия конфигурации в первичных алкилмагнийгалогенидах происходит быстро [23], например, время полупревращения при инверсии 2-метилбутилмагнийбромида в эфире при 25 °С менее 1 с. Такая разница между первичными и вторичными системами может быть следствием механизма, по которому инверсия происходит в процессе обмена алкильных групп между атомами магния:



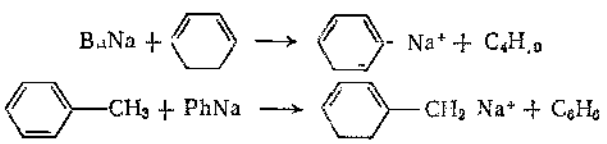
Поскольку по такому механизму требуется участие мостикового интермедиата, то больший объем вторичного радикала может сильно затруднять реакцию.

Примечательно сохранение конфигурации при получении литийорганических соединений методом обмена металл — галоген или металл — металл. Суммарное сохранение конфигурации при синтезе алкиллитиевых соединений этими методами низкое [24], но оно высоко в случае циклопропильной и винильной систем [25]. В алкильных системах степень рацемизации увеличивается в присутствии простых эфиров. Если хотят избежать рацемизации, то в качестве растворителей рекомендуется использовать углеводороды.

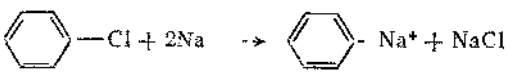
Алкилнатриевые соединения далеко не так полезны в органическом синтезе, как соединения лития и магния. Они нерастворимы в углеводородах и имеют настолько сильные основные свойства, что активно реагируют с растворителями, в том числе с эфирами. Прямой синтез алкилнатриевых реагентов из галогенидов не осуществим из-за реакции конденсации по Вюрцу (см. разд. 5.1.2) и связанных с ней конкурирующих процессов. Алкилнатриевые соединения синтезируют обменом металл — металл с использованием алкилртутных соединений:

$$R_2Hg + \underset{\text{(избыток)}}{Na} \longrightarrow RNa + NaHg$$

Для синтеза фенил- и бензилнатрия используют обмен водорода на металл.



Описано также получение фенил- [26] и винилнатрия [27] из галогенидов:



$$CH_2{=}CHCl + 2Na \longrightarrow CH_2{=}\bar{C}H\ Na^+ + NaCl$$

Эти методики основаны на медленном прибавлении галогенида к тонко диспергированному металлическому натрию. Таким путем концентрация галогенида поддерживается низкой. Так как арил- и винилгалогениды относительно мало активны в реакциях замещения, обмен галогена на металл происходит быстрее, чем конденсация по Вюрцу. Органические производные более тяжелых щелочных металлов мало исследованы, в общем они сходны по свойствам с натрийорганическими соединениями. С учетом электроотрицательности элементов следует ожидать увеличения реакционной способности с ростом атомного номера металла.

5.1.2. РЕАКЦИИ

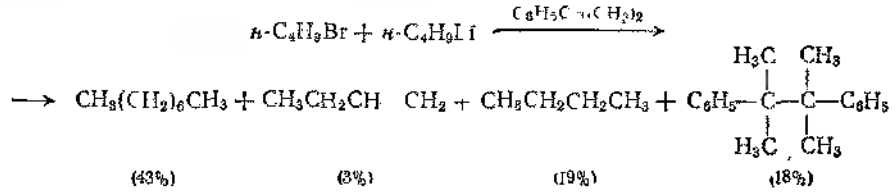
Металлорганические соединения металлов I и II групп периодической системы характеризуются высокой основностью и нуклеофильностью. Хотя алкилирование металлорганических соединений алкилгалогенидами, казалось бы, могло составить общий метод синтеза несимметричных углеводородов, эта реакция редко оказывается синтетически полезной. Очень давно известна реакция этого типа — конденсация галогенидов по Вюрцу под действием металлического натрия, в которой предполагается промежуточное образование натрийорганических соединений.

$$RX + Na \longrightarrow RNa$$
$$RNa + RX \longrightarrow R{-}R$$

Современные исследования показали, что эти реакции конденсации скорее всего идут через радикалы, генерирующиеся в процессе восстановления, а не как S_N2-замещение [28]:

$$RX + Na \longrightarrow [RX]^{\bullet -} + Na^+$$
$$[RX]^{\bullet -} \longrightarrow R\bullet + X^-$$
$$2R\bullet \longrightarrow R{-}R$$

Реакции конденсации под действием натрия крайне трудно исследовать детально из-за исключительно большой реакционной способности натрийорганических соединений. Более обширные исследования были выполнены по реакциям литийорганических соединений с алкилгалогенидами. Некоторые результаты указывают на то, что в реакции конденсации простых литийорганических соединений с алкилгалогенидами участвуют радикалы. Промежуточно образующиеся радикалы были обнаружены спектроскопически методами ЭПР и ХИДПЯ* [29]. Образование простых продуктов алкилирования сопровождается возникновением продуктов диспропорционирования и симметричной конденсации постулированных радикальных интермедиатов [30].

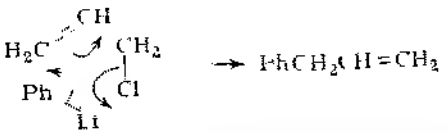


$$n\text{-}C_4H_9Br + n\text{-}C_4H_9Li \xrightarrow{C_6H_5C(CH_3)_2} CH_3(CH_2)_6CH_3 + CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH_2CH_2CH_3 + C_6H_5{-}C(CH_3)_2{-}C(CH_3)_2{-}C_6H_5$$

(43%) (8%) (19%) (18%)

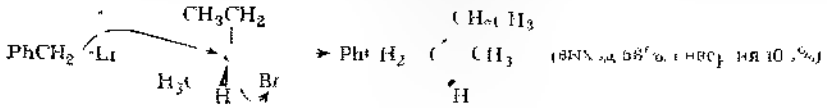
* Химически индуцированная динамическая поляризация ядер (CIDNP — *chemically induced dynamic nuclear polarisation*) — *Прим. ред.*

В случае аллилгалогенидов предложен синхронный механизм с циклическим переходным состоянием [31]



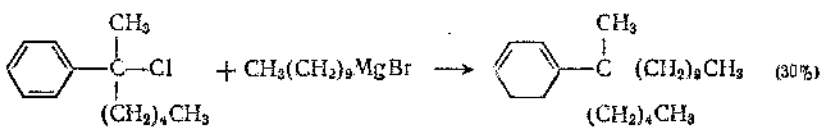
Такой механизм подтвержден экспериментом с изотопными метками, в котором было показано, что при взаимодействии аллилхлорида-1-^{14}C с фениллитием примерно три четверти всего продукта реакции содержат меченый углерод в концевой метиленовой группе.

Конденсация литийорганических реагентов, в которых карбанионный заряд относительно делокализован, также идет по радикальному механизму. И аллиллитий, и бензиллитий реагируют с вторичными алкилбромидами с хорошими выходами и с высокой степенью инверсии конфигурации атома углерода, у которого происходит замещение бромида [32].

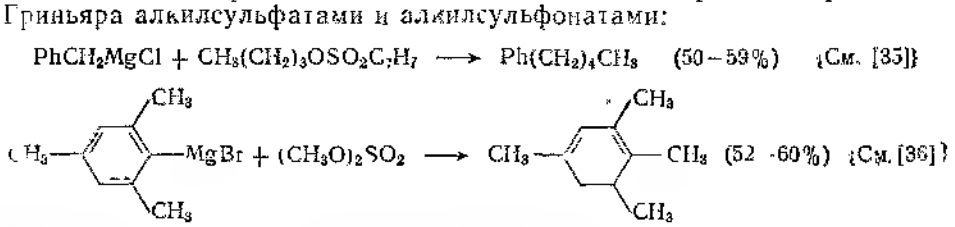


Виниллитиевые реагенты можно алкилировать с хорошими выходами алкилиодидами [33].

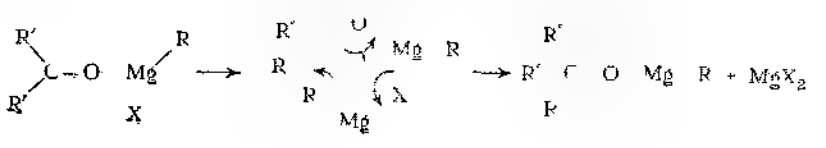
Алкилирование реактивов Гриньяра имеет некоторое синтетическое значение в случае метил-, аллил- и бензилгалогенидов, например [34].



Синтетическое применение нашло также алкилирование реагентов Гриньяра алкилсульфатами и алкилсульфонатами:



Безусловно наиболее важным типом превращений реагентов Гриньяра являются реакции, связанные с присоединением к карбонильной группе. Переходное состояние для присоединения реактива Гриньяра часто представляют в виде циклической структуры, содержащей карбонильное соединение и две молекулы реактива Гриньяра:



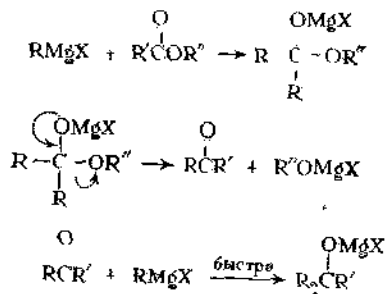
Действительно, существуют серьезные подтверждения существования тримолекулярного переходного состояния, возникающего при атаке реактива Гриньяра на комплекс карбонильного соединения с реактивом

Гриньяра [37] Диалкилмагниевые соединения более активны по отношению к кетонам, чем алкилмагнийгалогениды Эта повышенная активность и присутствие диалкилмагниевых соединений в равновесии с алкилмагнийгалогенидами позволяют предположить, что некоторые типичные реакции присоединения реактивов Гриньяра могут проходить через диалкилмагниевые соединения [38]

$$2RMgX \longrightarrow R_2Mg + MgX_2$$

$$R_2Mg + R'_2CO \xrightarrow{\text{быстро}} R'_2C(R)OMgR$$

Если первоначальный аддукт реактива Гриньяра с карбонильным соединением содержит способную к элиминированию группу, этот аддукт расщепляется после чего может присоединяться вторая или даже третья молекула реактива Гриньяра.

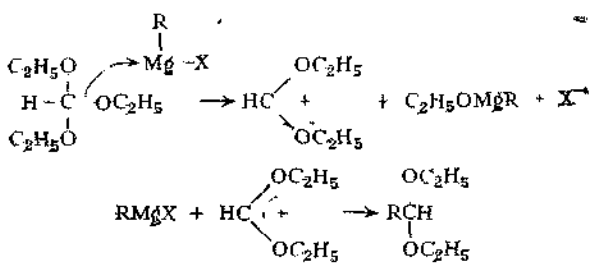


Присоединение реактивов Гриньяра к сложным эфирам довольно трудно контролировать так, чтобы обеспечить образование кетонов, так как кетоны более активны, чем сложные эфиры Присоединение реактивов Гриньяра к кетонам, альдегидам и сложным эфирам составляет основу синтетических методов, с помощью которых можно получать спирты самого разнообразного строения (см схему 5 2)

Взаимодействием реактивов Гриньяра с нитрилами также могут быть получены кетоны.

$$RMgX + R'C{\equiv}N \longrightarrow R\overset{NMgX}{\overset{\|}{C}}R' \xrightarrow{H_2O} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

Альдегиды можно получать реакцией с триэтилортоформиатом:

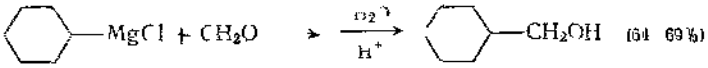


В этом случае присоединению должно предшествовать элиминирование одной из алкоксигрупп Предполагают, что элиминирование катализуется магнием, действующим в качестве кислоты Льюиса [39]. Ацетали, образующиеся в результате присоединения, стабильны в условиях реакции, но гидролизуются разбавленными кислотами до альдегидов. Карбоновые кислоты легко получаются при взаимодействии реактивов Гриньяра с диоксидом углерода

$$RMgX + CO_2 \longrightarrow R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OMgX \xrightarrow{H^+,\ H_2O} RCOOH$$

СХЕМА 5.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОСНОВАННЫЕ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА

Получение первичных спиртов из формальдегида

(1) [38а] 

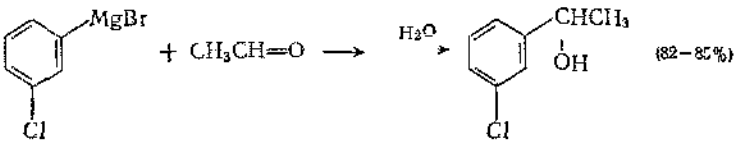
(64–69%)

Получение первичных спиртов из этиленоксида

(2) [38б] $CH_3(CH_2)_2MgBr + H_2C\!-\!CH_2 \longrightarrow CH_3(CH_2)_5OH$ (60–62%)

Получение вторичных спиртов из альдегидов

(3) [38в] $PhCH{=}CHCH{=}O + CH{\equiv}CMgBr \xrightarrow[H^+]{H_2O} CH{\equiv}CCHCH{-}CHPh$ (58–69%)

(4) [38г] 

(82–85%)

(5) [38д] $CH_3CH{=}CHCH{=}O + CH_3MgCl \longrightarrow \xrightarrow{H_2O} CH_3CH{=}CHCHCH_3$ (81–86%)

(6) [38е] $(CH_3)_2CHMgBr + CH_3CH{-}O \longrightarrow (CH_3)_2CHCHCH_3$ (53–54%)

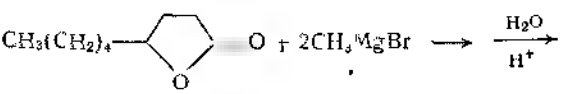
Получение вторичных спиртов из эфиров муравьиной кислоты

(7) [38ж] $2CH_3(CH_2)_3MgBr + HCOOC_2H_5 \longrightarrow \xrightarrow[H^+]{H_2O} (CH_3CH_2CH_2CH_2)_2CHOH$ (83–85%)

Получение третичных спиртов из сложных эфиров и лактонов

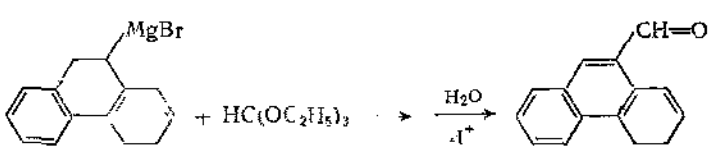
(8) [38з] $3C_2H_5MgBr + (C_2H_5O)_2CO \longrightarrow \xrightarrow[NH_4Cl]{H_2O} (C_2H_5)_3COH$ (82–88%)

(9) [38и] $2PhMgBr + PhCOOC_2H_5 \longrightarrow \xrightarrow{H_2O} Ph_3COH$ (89–93%)

(10) [38к] 

$\longrightarrow CH_3(CH_2)_4CH(CH_2)_2C(CH_3)_2$ (57%)

Получение альдегидов из этилортоформиата

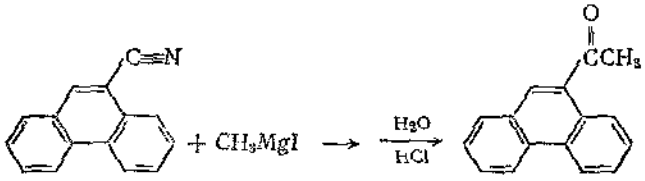
(11) [38л] 

(40–42%)

(12) [38м] $CH_3(CH_2)_4MgBr + HC(OC_2H_5)_3 \xrightarrow[H^+]{H_2O} CH_3(CH_2)_4CH{-}O$ (45–50%)

Получение кетонов из нитрилов

(13) [38*н*]

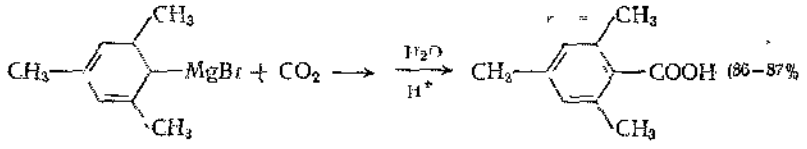


(52–59%)

(14) [38*о*] $CH_3OCH_2C{\equiv}N + PhMgBr \longrightarrow \xrightarrow[HCl]{H_2O} CH_3OCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Ph$ (71–78%)

Получение карбоновых кислот путем карбонизации

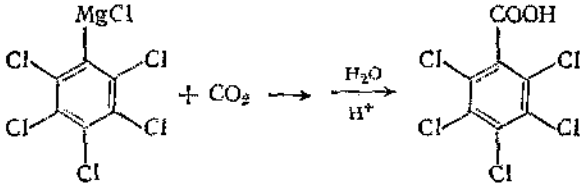
(15) [38*п*]



(86–87%

(16) [38*р*] $CH_3CH_2\underset{MgBr}{\underset{|}{C}}HCH_3 + CO_2 \longrightarrow \xrightarrow[H^+]{H_2O} CH_3CH_2\underset{COOH}{\underset{|}{C}}HCH_3$ (76–86%)

(17) [38*с*]



(65%)

Получение аминов из аминов

(18) [38*т*] $PhCH{=}NCH_3 + Ph_3CH_2MgCl \longrightarrow \xrightarrow{H_2O} PhCH\underset{NHCH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2Ph$ (95%)

Получение олефинов дегидратацией промежуточно образующихся спиртов

(19) [38*у*] $PhCH{=}CHCH{=}O + CH_3MgBr \longrightarrow \xrightarrow{H_2SO_4} PhCH{=}CHCH{=}CH_2$ (75%)

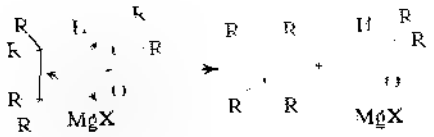
(20) [38*ф*] $2PhMgBr + CH_3COOC_2H_5 \longrightarrow \xrightarrow[H^+]{H_2O} Ph_2C{=}CH_2$ (67–70%)

В схеме 52 собраны некоторые из наиболее широко применяемых синтезов с участием реактивов Гриньяра, при этом в качестве иллюстрации использованы методики, описанные в «Синтезах органических препаратов».

Следует помнить, что применению реактивов Гриньяра могут препятствовать функциональные группы в металлорганическом или карбонильном соединении. Алкенильные, кетальные и ацетальные группы обычно не вызывают трудностей, однако не должно быть незащищенных групп OH NH и SH или карбонильных групп

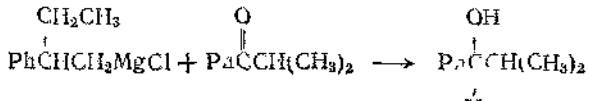
Присоединение реактивов Гриньяра чувствительно к пространственным факторам; в случае стерически затрудненных кетонов наблюдается конкурирующая реакция восстановления карбонильной группы. За это превращение может быть ответственно циклическое переходное состоя-

ние, подобное предложенному для восстановления по Меервейну — Понндорфу — Верлею



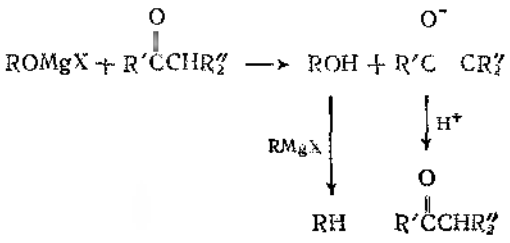
Доля этого процесса возрастает с увеличением объема заместителей как в кетоне, так и в реактиве Гриньяра Например, присоединение изопропилмагнийбромида к диизопропилкетону не происходит, но с выходом 70% образуется продукт восстановления — диизопропилкарбинол [40].

Процесс восстановления не имеет большого синтетического значения, хотя известны и исследуются возможности его применения для *асимметрического восстановления кетонов* [41]. *Например, восстановление* изопропилфенилкетона в соответствующий спирт оптически активным реактивом Гриньяра (I) происходит с оптическим выходом 82% (выход 70 %).



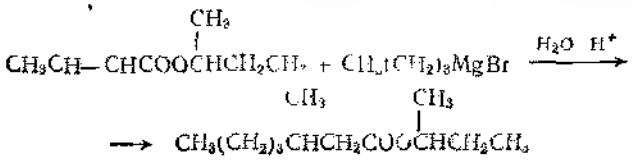
I

Иногда конкурирующей реакцией может быть также енолизация кетона Так как енолят не присоединяет реактив Гриньяра, то после гидролиза регенерируется кетон.

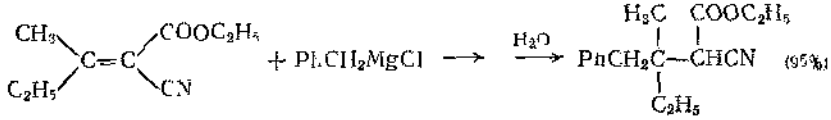


Было показано, что енолизация особенно существенна, когда значительная часть реактива Гриньяра находится в форме алкоголята [42]. *Алкоголяты образуются в результате реакции присоединения, а также* за счет процесса окисления, если не исключено присутствие кислорода. Как и восстановление, енолизация составляет наиболее серьезную конкуренцию в тех случаях, где присоединение затруднено по пространственным причинам.

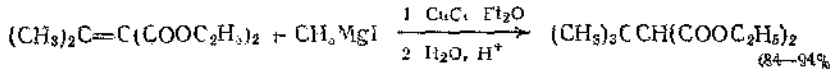
Наблюдается также присоединение реактивов Гриньяра к электрофильным двойным углерод углеродным связям. Было показано, что два *фактора благоприятствуют сопряженному присоединению к* α,β-ненасыщенным кетонам и сложным эфирам. Сопряженному присоединению способствуют пространственные затруднения вблизи карбонильной группы. Например, сопряженное присоединение реализуется в случае *втор*-бутилового эфира кротоновой кислоты, тогда как менее затрудненные эфиры реагируют по карбонильной группе [43].



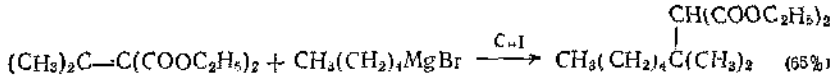
(1) [45а]



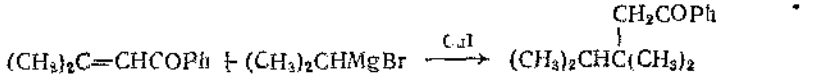
(2) [45б]



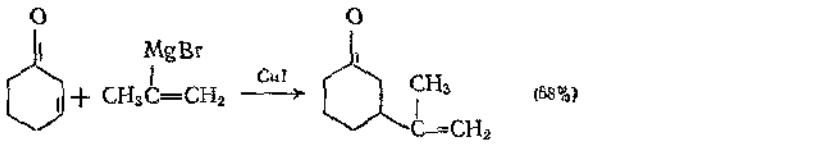
(3) [45]



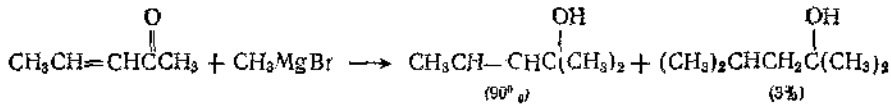
(4) [45в]

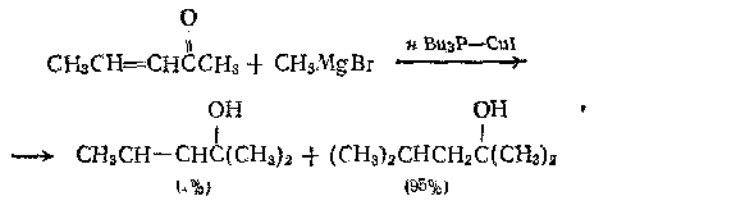


(5) [45г]



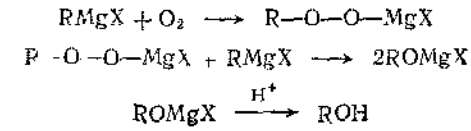
Присутствие каталитических количеств солей меди(I) оказывает сильное влияние на соотношение процессов присоединения по карбонилу и сопряженного присоединения [14]:





Изучение механизма этих явлений показало что в качестве промежуточных продуктов образуются медьорганические соединения. Катализуемое медью сопряженное присоединение обсуждается дополнительно в разделе, посвященном металлорганическим производным переходных металлов. При взаимодействии реактивов Гриньяра с алкилиденовыми производными диалкилмалонатов или алкилцианоацетатов образуются значительные количества продуктов сопряженного присоединения. И в этих системах доля продукта сопряженного присоединения увеличивается при введении солей одновалентной меди [45] Эта реакция оказалась полезным методом создания сильно разветвленных алкильных цепей (реакция 3 в схеме 5.3).

Реактивы Гриньяра иногда применяют и для введения кислородных функций Реактивы Гриньяра легко реагируют с кислородом с образованием солей гидропероксидов, которые далее окисляют вторую молекулу реактива Гриньяра.



Взаимодействие реактивов Гриньяра с простой связью кислород—кислород лежит в основе метода синтеза *трет*-бутиловых эфиров, например [46]:

$$PhMgBr + (CH_3)_3CO{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}Ph \longrightarrow PhOC(CH_3)_3 \quad (35\ 38\%)$$

Активность алкил- и ариллитиевых соединений удобно сравнивать с активностью реактивов Гриньяра. Алкиллитиевые соединения более активны, чем реактивы Гриньяра, и менее склонны к реакциям восстановления и сопряженного присоединения. Литийорганические реагенты более активны в присоединении по карбонильной группе. Это можно проиллюстрировать, сравнивая активность этиллития и этилмагнийбромида по отношению к адамантанону: при использовании этиллития желаемый третичный спирт получают с выходом 83%, тогда как с реактивом Гриньяра образуется преимущественно продукт восстановления — адамантанол-2. Даже *трет*-бутиллитий гладко присоединяется к адамантанону, давая сильно пространственно-затрудненный 2-*трет*-бутиладамантанол-2 с выходом 80% [47]. На реакции с литийорганическими реактивами накладываются ограничения по типам функциональных групп, которые могут присутствовать в реагирующих молекулах. Одной из реакций, которые очень эффективны при использовании алкиллитиевых реагентов, но плохо идут с реактивами Гриньяра, является синтез кетонов из карбоновых кислот [48]. Успех этой реакции зависит от стабильности образующегося дилитиевого аддукта. Этот аддукт не разрушается до гидролиза, при котором освобождается кетон:

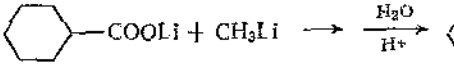
$$RLi + R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-\ Li^+ \longrightarrow R'\overset{O^-\ Li^+}{\overset{|}{C}}O^-\ Li^+ \xrightarrow[H^+]{H_2O} R'\overset{OH}{\overset{|}{C}}OH \longrightarrow R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad R \qquad\qquad\qquad\qquad\quad R$$

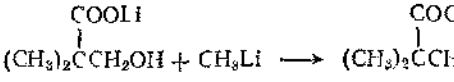
Некоторые примеры таких реакций приведены на схеме 5.4.

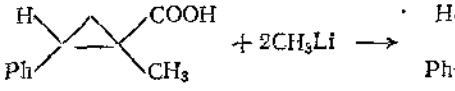
В отличие от реакций образования магниевых и литиевых реагентов из галогенидов электрофильное замещение с их участием проходит с высокой стереоселективностью. Сообщалось о сохранении конфигурации в реакциях с диоксидом углерода и этилхлорформиатом в качестве электрофилов [25, 49]. В реакциях алифатических металлорганических соединений с бромом наблюдалась как полная инверсия, так и сохранение конфигурации [49, 50]. В настоящее время не существует исчерпывающей теории реакций электрофильного замещения с участием металлорганических соединений, способной объяснить эти особенности стереохимии реакцией.

Исследовалась стереохимия присоединения метилмагнийбромида, диметилмагния и метиллития, а также других металлорганических соединений [51]. Хотя обычно стереоселективность невысока, в общем случае более предпочтительна атака с экваториального направления,

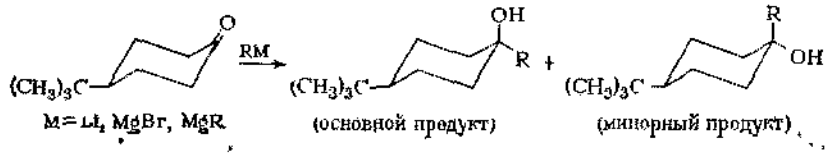
СХЕМА 5.4. СИНТЕЗ КЕТОНОВ ИЗ СОЛЕЙ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

[48a]  (91%)

[48б]  (40%)

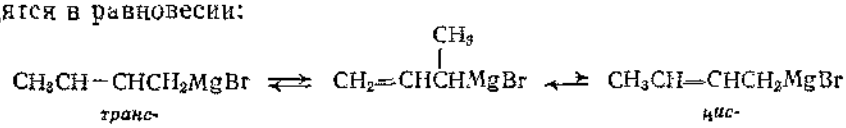
[48в]  (90%)

приводящая к аксиальному спирту; предпочтительность экваториальной атаки увеличивается с ростом размеров алкильной группы. Обобщая эти результаты, можно предположить, что направление присоединения металлорганического соединения к карбонильной группе определяется пространственными факторами:

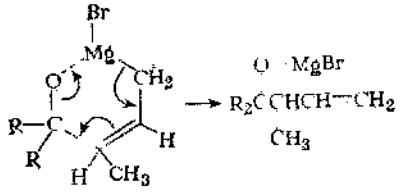


Бициклические кетоны также взаимодействуют с литий- и магнийорганическими реагентами, образуя продукты присоединения с менее пространственно-затрудненной стороны карбонильной группы.

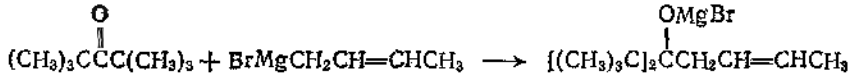
В случае насыщенных реактивов Гриньяра обычно не происходят структурные перегруппировки. Аллильные и гомоаллильные системы могут давать продукты, возникающие при структурной изомеризации. Бутен 2-илмагнийбромид и бутен 3-ил-2 магнийбромид в растворе находятся в равновесии:



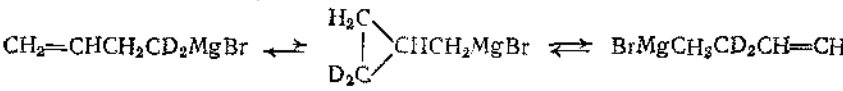
Продукт присоединения образуется из последнего соединения, хотя оно является минорным компонентом в равновесии [52]. Предполагают, что присоединение осуществляется через циклическое переходное состояние, что и приводит к аллильной перегруппировке:



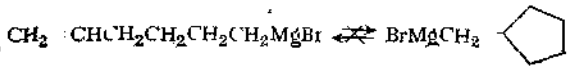
Этот тип присоединения сменяется реакцией по первичному атому углерода, если в реакции участвует сильно пространственно-затрудненный кетон. Несомненно, что причиной этого является пространственный эффект.



Бутен-3-илмагнийбромид находится в подвижном равновесии с небольшим количеством циклопропилметилмагнийбромида. Существование этого равновесия было установлено с помощью дейтериевых меток [53]:



Синтез циклопропилметилмагнийбромида [54] и циклопропилметиллития [55] осуществлялся при низких температурах. При комнатной температуре образуются нециклические бутен-3 ильные реагенты. При дальнейшем удалении олефиновой связи, например в гексен-5-илмагнийбромиде, уже не обнаруживается равновесие с циклическими формами [56]:



5.2. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТАЛЛОВ ГРУППЫ IIБ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

В этом разделе описаны металлорганические соединения, содержащие такие металлы, как кадмий, ртуть или цинк. Реактивы Гриньяра и литийорганические соединения можно превратить в производные тяжелых металлов реакцией с солями этих металлов. Движущей силой реакции является стремление к образованию ионной соли более электроположительного металла. Эту реакцию используют для получения кадмий- и ртутьорганических соединений:

$$2RMgX + HgX_2 \longrightarrow R_2Hg + 2MgX_2$$
$$2RMgX + CdX_2 \longrightarrow R_2Cd + 2MgX_2$$

Ртутьорганические соединения можно также приготовить из триалкилборанов [57]:

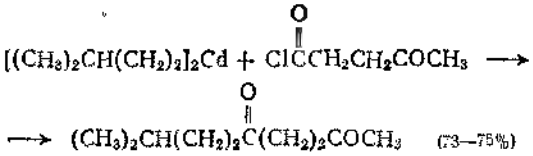
$$R_3B + 3Hg(OOCCH_3)_2 \longrightarrow 3RHgOOCCH_3$$

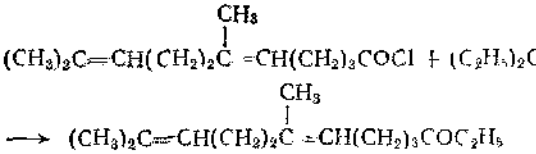
Соединения ртути и кадмия гораздо менее активны, чем соединения лития и магния, и поэтому они оказываются полезными в некоторых реакциях, где важна селективность. В качестве примера можно привести синтез кетонов из хлорангидридов кислот с помощью кадмиевых реагентов, который нашел широкое применение. Кадмийорганические соединения полезны именно потому, что они слишком мало активны, чтобы присоединяться к образующемуся кетону, и вследствие этого реакция останавливается на стадии образования кетона.

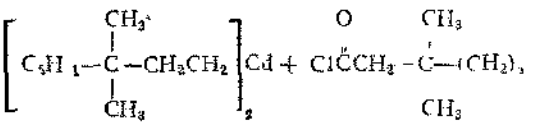
$$RCOCl + (CH_3)_2Cd \longrightarrow RCOCH_3$$

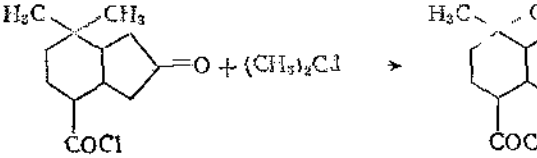
Несколько примеров подобных реакций приведено на схеме 5.5.
В настоящее время ртутьорганические соединения редко используют непосредственно в органическом синтезе. Одной из перспективных методик, в основе которой лежит возможность получения соединений ртути

СХЕМА 5.5 СИНТЕЗ КЕТОНОВ С ПОМОЩЬЮ КАДМИЙОРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ

(1) [57а]


(2) [57б]


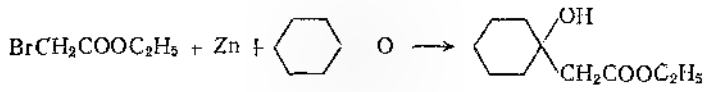
(3) [57в]


(4) [57г]


из алкенов через борорганические соединения, является синтез первичных галогенидов из алкенов. Этот процесс идет с региоселективностью, противоположной по сравнению с прямым ионным присоединением бромистого водорода к алкенам с концевой двойной связью [58], т. е. против правила Марковникова:

$$CH_3(CH_2)_6CH{=}CH_2 \xrightarrow[\substack{2\ Hg(OAc)_2 \\ 2\ Br_2}]{1\ B_2H_6} CH_3(CH_2)_8Br \quad (69\%)$$

Важное применение в синтетической органической химии находит цинк. В реакции цинка с этилбромацетатом и карбонильными соединениями образуются эфиры α гидроксикарбоновых кислот. Это превращение известно под названием *реакции Реформатского* [59]:



Реакция, по которой образуется металлорганическое соединение, по-видимому аналогична реакции образования реактивов Гриньяра. Однако расположенная рядом карбонильная группа может делокализовать отрицательный заряд на атоме углерода, поэтому нуклеофил лучше описывать как енолят цинка [60].

$$C_2H_5OOCCH_2Br + Zn \longrightarrow C_2H_5O\overset{O^-\ Zn^{2+}}{\overset{|}{C}}{=}CH_2 + Br^-$$

Енолят может далее осуществлять нуклеофильную атаку по карбонильной группе аналогично еноляту, образующемуся в процессе депротонирования. Замещенные сложные α бромэфиры и α-бромкетоны также присоединяются к карбонильной группе в присутствии металлического цинка. Несколько примеров реакции Реформатского приведено на схеме 5.6.

СХЕМА 5.6. КОНДЕНСАЦИЯ α-ГАЛОГЕНКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИНКА – РЕАКЦИЯ РЕФОРМАТСКОГО

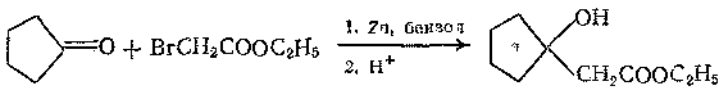
(1) [60а] $CH_3(CH_2)_3CH(C_2H_5)CH{=}O + Br(CH_3)CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ Zn}$

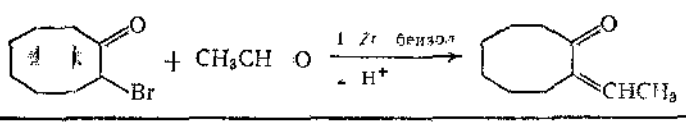
$\longrightarrow CH_3(CH_2)_3CH(C_2H_5)CH(CH_3)CHCOOC_2H_5$ (87%)

(2) [60б] $PhCH{=}O + BrCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2\ H^+]{1\ Zn} PhCH(OH)CH_2COOC_2H_5$ (6[illegible]–64%)

(3) [60в] $CH_3(CH_2)_4CH{=}O + BrCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[2\ H^+]{Zn} CH_3(CH_2)_4CH(OH)CH_2COOC_2H_5$

(4) [60г] $PhCH_2CH{=}O + BrCH_2COOC_2H \xrightarrow[ТГФ]{Zn,\ (MeO)_3B} PhCH_2CH(OH)CH_2COOC_2H_5$ (90%)

(5) [60д] 

(6) [60е] 

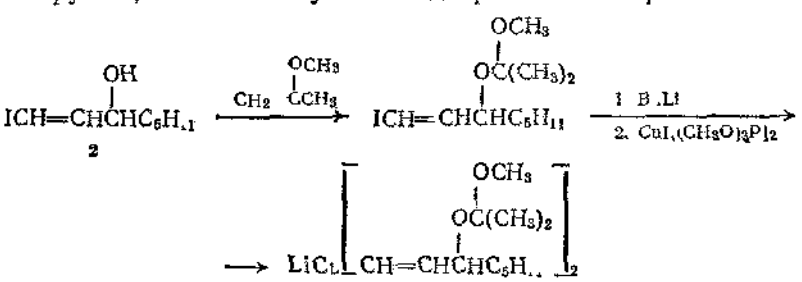
5.3. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

До недавнего времени соединения магния, лития и, в меньшей мере, кадмия были единственными металлорганическими системами, находящими широкое применение в органическом синтезе. Эта ситуация резко изменилась за последние несколько лет. Особенно ценными оказались соединения меди [61]. Одним из первых примеров таких соединений является реагент, полученный из метиллития и иодида меди(I) [44]:

$$2CH_3Li + CuI \longrightarrow (CH_3)_2CuLi + LiI$$

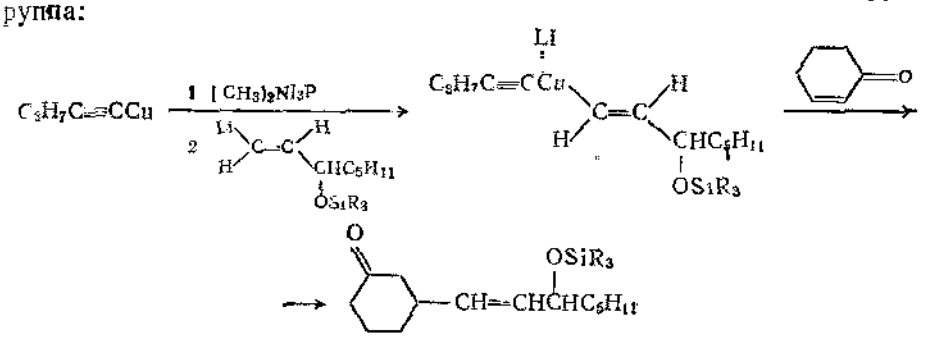
Этот реагент называют *диметилкупратом лития*. Он селективно присоединяется по β-углеродному атому α,β-ненасыщенных карбонильных соединений и обладает уникальной способностью замещать атомы галогенов на метил. Диметилкупрат лития реагирует с аллилацетатами по S_N2'-механизму. Было показано, что он реагирует с эпоксидами с образованием нециклических алкилированных спиртов. Он присоединяется также к ацетиленовым эфирам. Известны также примеры подобных реакций с участием разветвленных алкил-, фенил- и винилмедных реагентов. Несколько характерных примеров таких реакций включены в схему 5.7.

Было установлено также, что в медьорганических частицах могут находиться защищенные функциональные группы [62–64]. Например, Фрид с сотр. [63] синтезировали спирт (2), превратили его в метоксиизопропиловый эфир, чтобы предотвратить помехи со стороны гидроксильной группы, и затем получили медьорганический реактив:



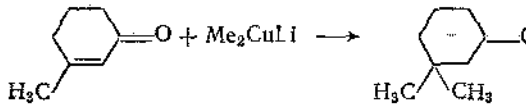
Впоследствии было показано, что этот интермедиат удовлетворительно реагирует с α,β-ненасыщенными кетонами с образованием соединений, которые были использованы в синтезе простагландинов.

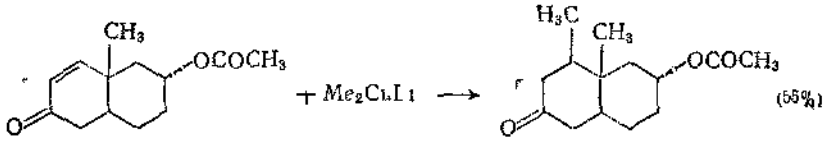
Показано также, что можно синтезировать смешанные купраты, которые селективно переносят только один из углеродных заместителей [64, 65]. Это важно в тех случаях, когда необходимо ввести с помощью купратного реагента относительно сложную алкильную группу; в разработанных ранее методиках использовалась только одна из двух алкильных групп у атома меди. Эта методика включает реакцию ацетиленида меди с литиевым производным той группировки, которую предполагают использовать в синтезе. Вследствие прочного связывания меди с ацетиленидным лигандом селективно переносится только другая группа:

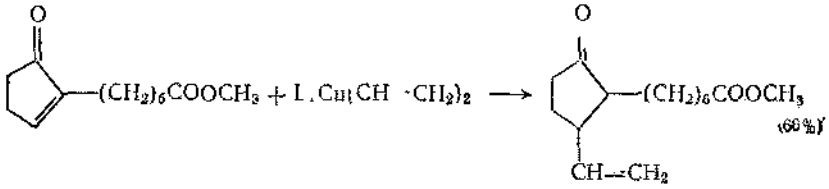


Сопряженное присоединение

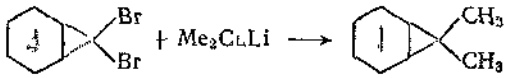
(1) [61а] $CH_3CH{=}CHCOCH_3 + Me_2CuLi \longrightarrow (CH_3)_2CHCH_2COCH_3$ (94%)

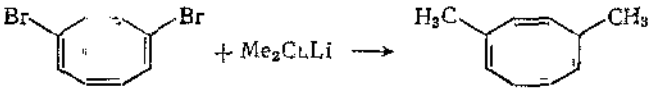
(2) [61а] 

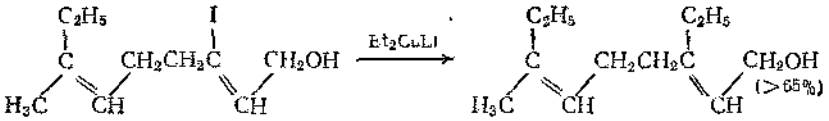
(3) [61б] 

(4) [61в] 

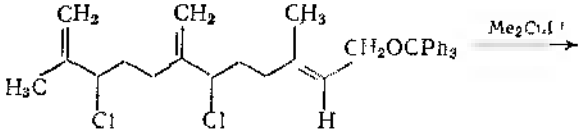
Замещение галогенов

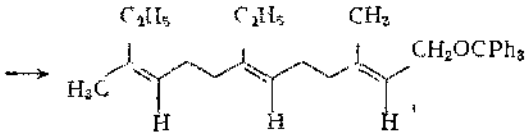
(5) [61г] 

(6) [61д] 

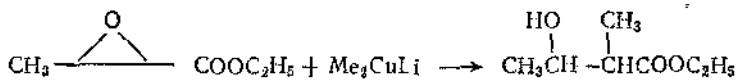
(7) [61е] 

(8) [61е] $C_5H_{11}Br + [(CH_3)_3C]_2CuLi \longrightarrow (CH_3)_3C(CH_2)_4CH_3$

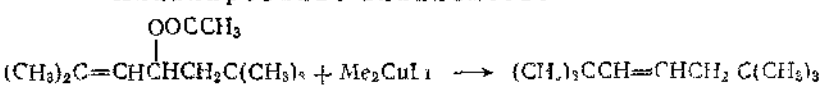
(9) [61ж] 



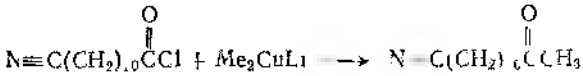
Алкилирование эпоксидов

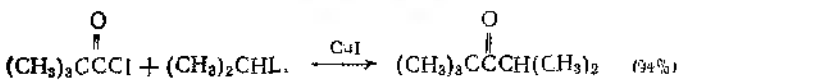
(10) [61з] 

Алкилирование аллилацетатов

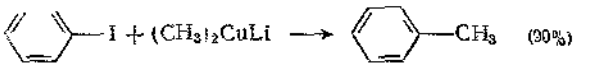
(11) [61и] 

Получение кетонов из хлорангидридов кислот

(12) [61к] 

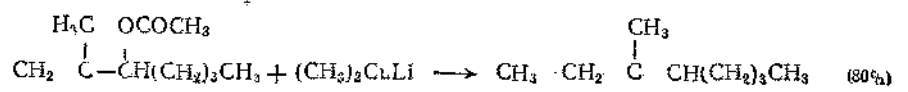
(13) [61л] 

Кори и Познер обнаружили, что с помощью диметилкупрата лития можно замещать на метил иод или бром в разнообразных соединениях, в том числе в арил- и винилгалогенидах [66]:

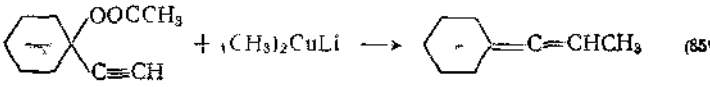


$$PhCH{=}CHBr + (CH_3)_2CuLi \longrightarrow PhCH{=}CHCH_3 \quad (81\%)$$

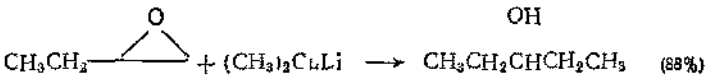
Этот метод замещения галогена на алкил дает гораздо более удовлетворительные результаты и имеет более общее значение, чем замещение с помощью реактивов Гриньяра или литийорганических соединений [67]. В случае аллилгалогенидов и аллилацетатов реакция идет с метилированием по двойной связи и сопровождается аллильной перегруппировкой [68]:



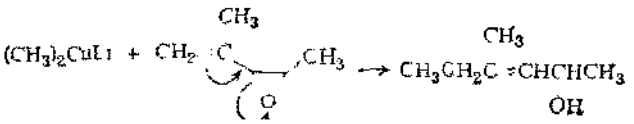
Ацетаты ацетиленовых спиртов также реагируют со смещением пары электронов, что приводит к образованию алленов [69]:



Насыщенные эпоксиды раскрываются под действием диметилкупрата лития с хорошими выходами [70]. Метильная группа вводится к менее пространственно-затрудненному атому углерода эпоксида:



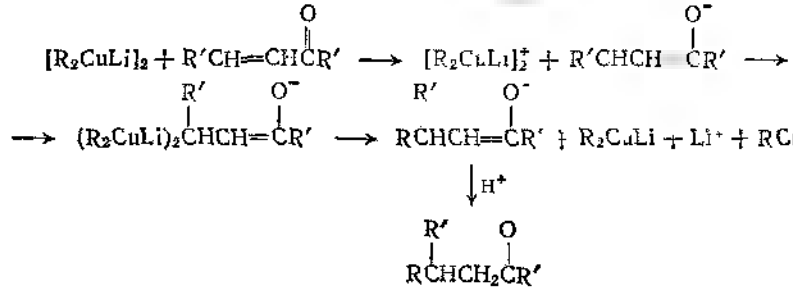
Эпоксиды, содержащие винильные заместители, подвергаются атаке реагентом по двойной связи с сопутствующим сдвигом двойной связи и раскрытием цикла [71]:



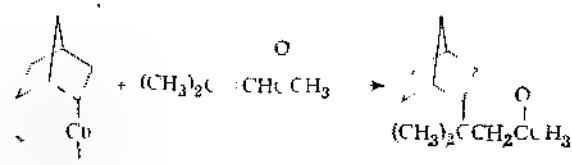
Купратные реагенты могут также превращать хлорангидриды кислот в кетоны и в этом направлении используются наряду с алкилкадмиевыми реагентами [72]. Наличие в хлорангидридах кислот таких функциональных групп, как циано-, сложноэфирная и кетонная, не мешает успешному ходу реакции [73].

В основе химической активности купратных реагентов лежит нуклеофильность по отношению к углероду при сильной предпочтительности реакций по алкеновым или галогенидным фрагментам по сравнению с карбонильными группами. Механизмы реакций строго не были установлены. В случае сопряженного присоединения принято предпо-

лагать [74], что реакция инициируется одноэлектронным переносом от медь-литиевой частицы:



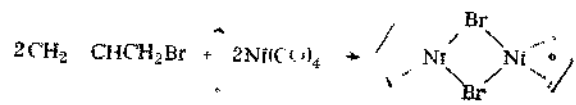
Предполагают, что перенос алкильной группы осуществляется внутри интермедиата, возникающего при комбинации двух продуктов, возникающих на стадии электронного переноса. В случае норборнильной группы было показано, что конфигурация переносимой алкильной группы сохраняется [75]:



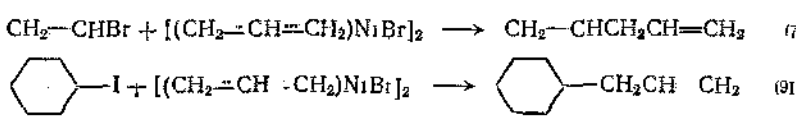
Это и некоторые другие аналогичные наблюдения исключают возможность переноса алкильной группы в виде свободного радикала.

При исследовании относительных скоростей реакций ди-*н*-бутилкупрата лития с рядом органических галогенидов было найдено, что относительные активности галогенидов весьма сходны с теми, которыми они обладают в S_N2-реакциях [76]. Здесь также происходит инверсия конфигурации атома в месте замещения [67, 77]. Эти факты позволяют предполагать, что в переходном состоянии осуществляется нуклеофильное замещение галогена, но детали механизма реакции по-прежнему неясны.

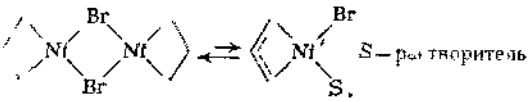
Среди переходных металлов следующим по значению для органического синтеза является никель. Наиболее важные реакции с участием никельсодержащих частиц приводят к связыванию двух органических молекул. В реакциях аллилгалогенидов с карбонилами никеля образуются комплексы, в которых аллильные группы связаны с никелем. Природа этих связей отличается от связей, которые свойственны металлорганическим соединениям, обсуждавшимся ранее в этой главе. В связи с никелем участвуют π орбитали; поэтому такие металлорганические соединения называют *π-аллильными комплексами*. Детали их электронного строения более полно обсуждаются в разд. 5.5.

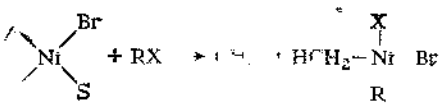


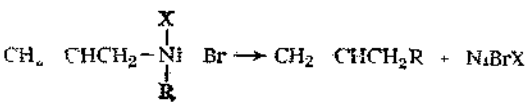
Важной для синтеза особенностью этих соединений является их способность реагировать с самыми разнообразными органическими галогенидами с замещением атома галогена на аллильную группу [78], например [79]:



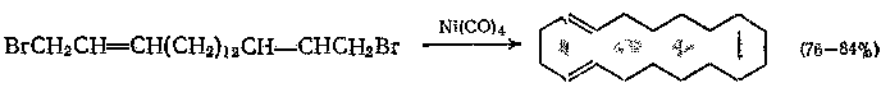
Механизм реакции детально не исследован; однако в отличие от превращений реагентов купратного типа нуклеофильный характер замещения здесь маловероятен. В приведенном ниже самом общем механизме реакции предполагается, что галогенид присоединяется к никелевому реагенту и далее две органические группы конденсируются с элиминированием никеля(II):

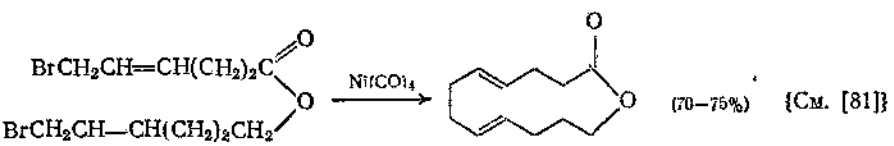






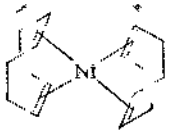
Никельорганические интермедиаты, вероятно, участвуют в реакциях с карбонилом никеля $Ni(CO)_4$. Карбонил никеля вызывает конденсацию аллилгалогенидов, если реакция проводится в очень полярных растворителях, таких как диметилформамид или диметилсульфоксид. Эту реакцию можно провести внутримолекулярно с целью осуществления циклизации бис(аллилгалогенидов); ее использовали для синтеза макроциклов, вплоть до 18-членных [80]:



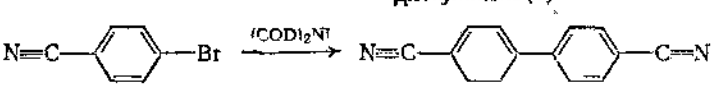


{См. [81]}

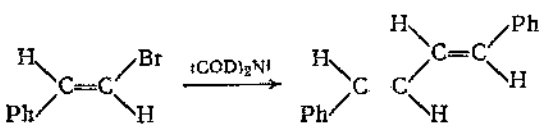
Другой никелевый комплекс — бис(1,5-циклооктадиен)никель(0), условно обозначаемый $(COD)_2Ni$ в приводимых ниже схемах, способен вызывать конденсацию не только галогенидов аллильного типа, активных и в реакциях с карбонилом никеля, но также и других галогенидов:



бис(1,5-циклооктадиен)никель(0)



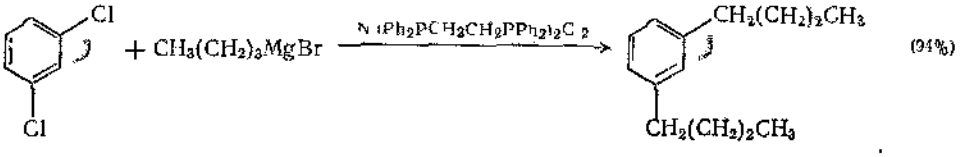
{См. [82]}



{См. [83]}

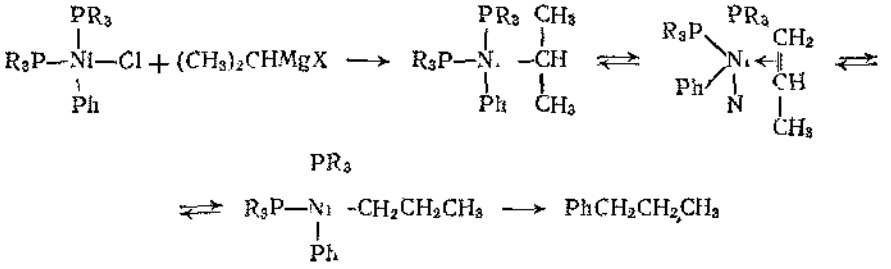
Соли никеля(II) эффективно катализируют взаимодействие реактивов Гриньяра с винил- и арилгалогенидами. Эффективным

катализатором оказался растворимый фосфиновый комплекс $Ni(Ph_2PCH_2CH_2PPh_2)_2Cl_2$ [84]:

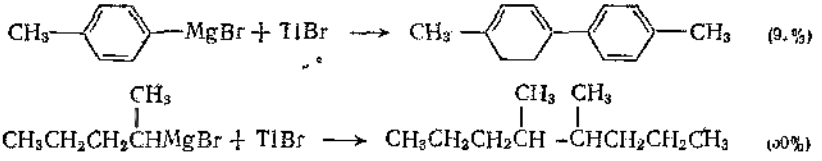


(94%)

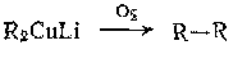
При использовании вторичных реактивов Гриньяра в определенных условиях конечный продукт реакции содержит соответствующий первичный алкильный заместитель [85]. Наиболее вероятный механизм такой перегруппировки заключается в образовании никельорганического интермедиата, который затем превращается в алкеновый комплекс никеля. Далее может осуществляться рекомбинация алкенов с никелем в направлении, противоположном элиминированию:



Реактивы Гриньяра в присутствии ионов Co^{2+} реагируют с образованием продуктов конденсации. При использовании алифатических реактивов Гриньяра в основном образуются продукты диспропорционирования, возникновение которых можно приписать радикальным интермедиатам [86]. Бромид таллия(I) может вызывать конденсацию ароматических и вторичных алифатических реактивов Гриньяра, однако с основной реакцией здесь конкурируют другие процессы [87]:



Две алкильные группы, связанные с медью в комплексных диалкилкупратах лития, конденсируются под действием таких окислителей, как кислород или нитробензол [88]:



Соединения типа винилмеди и винилсеребра, которые можно получить обменом металл – металл из соответствующих соединений лития, подвергаются термическому разложению, приводящему к их конденсации до бутадиена, причем выделение металла происходит при температуре, близкой к комнатной [89]:

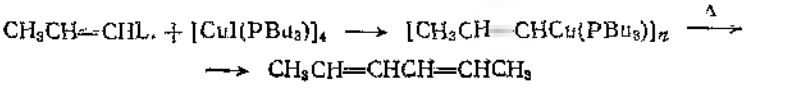
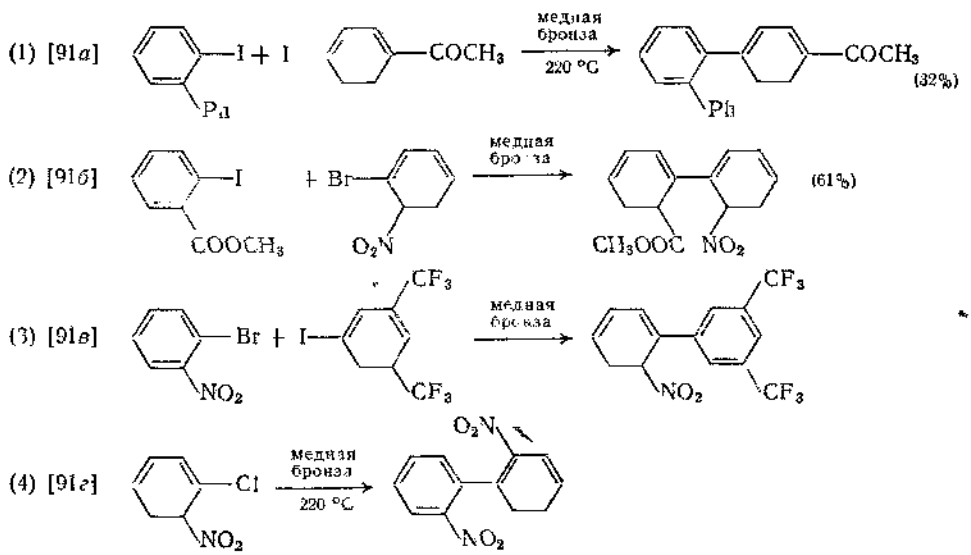


СХЕМА 5.8. СИНТЕЗ БИАРИЛОВ РЕАКЦИЕЙ КОНДЕНСАЦИИ ПО УЛЬМАНУ



Детали механизмов этих реакций неизвестны. Они могут проходить через одноэлектронное окисление алкильных групп до соответствующих радикалов с последующей комбинацией двух таких групп. И окисление, и конденсация происходят, вероятно, еще тогда, когда алкильные группы находятся в координационной сфере металла, так что участие свободнорадикальных интермедиатов не обязательно.

Медьорганические соединения, по видимому, участвуют [90] в известном с давних пор процессе конденсации ароматических галогенидов — *реакции Ульмана* [91]. Эта реакция идет при нагревании двух ароматических галогенидов в присутствии медной бронзы. Реакционная способность изменяется в ряду: иодиды > бромиды > > хлориды. Реакции с иодидами и бромидами обычно осуществляются при ~200 °C. Эту реакцию можно успешно использовать для синтеза несимметричных биарилов. Большое число примеров реакции Ульмана приведено в работе [91], несколько примеров представлены на схеме 5.8. Наилучшие выходы в этой реакции получают тогда, когда один из ароматических галогенидов содержит нитрогруппу. В отсутствие таких «активирующих» заместителей выходы редко бывают хорошими, часто около 20—30%.

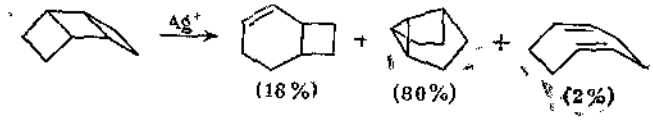
5.4. КАТАЛИЗ ПЕРЕГРУППИРОВОК ИОНАМИ И КОМПЛЕКСАМИ МЕТАЛЛОВ

Предполагается, что органические производные переходных металлов участвуют также в серии изящных реакций, образно называемых *реакциями переключения связей*. Эти реакции типичны для сильно напряженных углеводородов. Ряд таких реакций приведен на схеме 5.9.

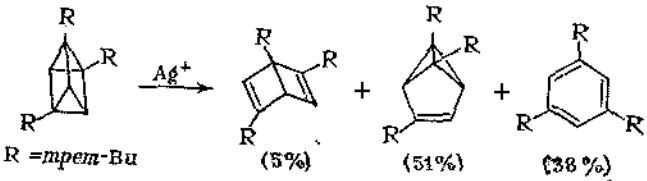
Наиболее широкое признание получило такое представление о механизме катализа подобных реакций переходными металлами, при котором началом реакции считается электрофильная (окислительная) атака по одной из напряженных σ связей [92]. За ней следует миграция, подобная аналогичным процессам в карбениевых ионах, и раскрытие связи, которое в конечном счете завершается отщеплением иона металла. Некоторые доказательства промежуточного образования карбениевого иона были получены в результате исследования реакций в

СХЕМА 5.9. РЕАКЦИИ ИЗОМЕРИЗАЦИИ, КАТАЛИЗУЕМЫЕ ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ

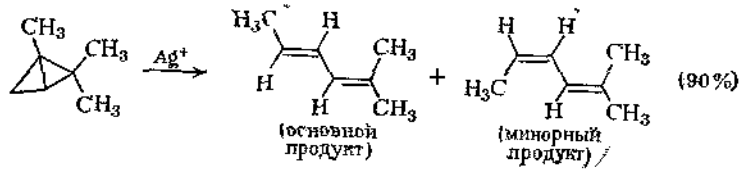
(1) [91д]



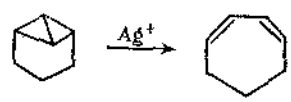
(2) [91е]



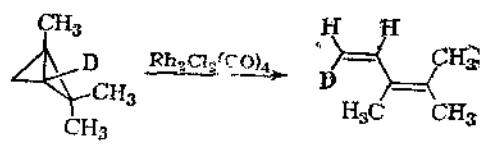
(3) [91ж]



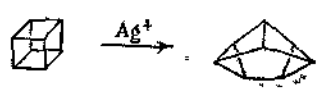
(4) [91з]



(5) [91и]

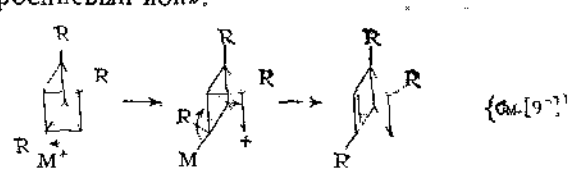


(6) [91к]

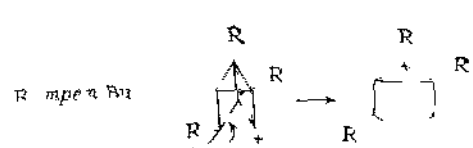


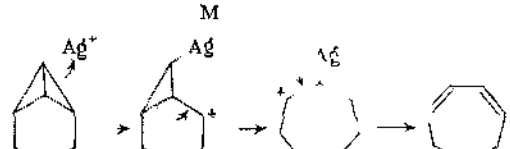
(7) [91л]

нуклеофильных растворителях, в которых может улавливаться промежуточный «карбениевый ион».



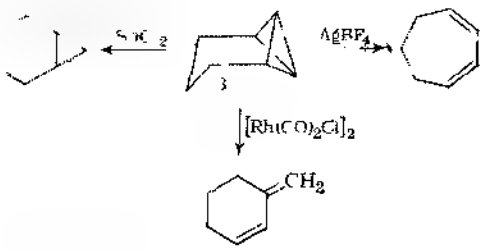
{см. [91]}





{см. [91]}

Многие детали механизма этих реакций уже установлены, но остались еще и нерешенные вопросы, касающиеся соотношения между ионом металла и структурой продукта реакции. Изучено, например, влияние различных производных переходных металлов на направление изомеризации трицикло $[4.1.0.0^{2,7}]$*гептана* (3) [95]. Разнообразие образующихся продуктов можно проиллюстрировать результатами, полученными при использовании $AgBF_4$, $[Rh(CO)_2Cl]_2$ и $SnCl_2$:



Движущей силой таких перегруппировок является энергия напряжения, характерная для систем с малыми циклами. Ненапряженные углеводороды не реагируют с различными содержащими переходные металлы частицами, которые вызывают в напряженных углеводородах переключение связей (валентную изомеризацию).

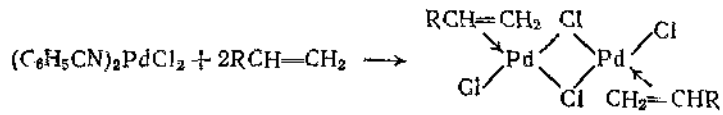
5.5. МЕТАЛЛОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С π-СВЯЗЯМИ

Отличительным признаком соединений, которые обсуждаются в этом разделе, является природа связей углерод металл. Металлорганические соединения, рассматривавшиеся ранее, содержали в большинстве случаев металл, связанный с определенным атомом углерода. Металлорганические соединения, обсуждаемые в этом разделе, напротив, связаны с металлами с помощью молекулярных π-орбиталей, которые делокализованы более чем на один атом углерода. Среди классов органических молекул, которые способны к образованию связей подобного типа, находятся простые олефины. Из олефиновых комплексов первыми были обнаружены комплексы с платиной, позднее были выделены комплексные соединения многих других переходных металлов. Обычно считают, что связывание в таких комплексах является результатом двух основных вкладов. Олефиновый лиганд действует как донор электронов по отношению к атому металла, перенося электроны от заполненной π орбитали на вакантную орбиталь металла. Рассматривается также вклад, называемый «обратным связыванием». Он заключается во взаимодействии заполненной орбитали металла с вакантной разрыхляющей π орбиталью олефина. Эти два типа связывания представлены ниже:

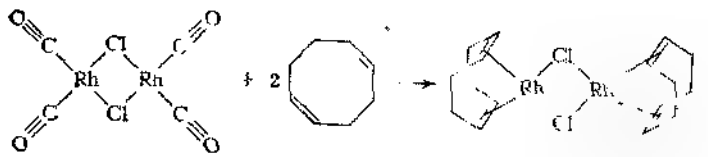
Такая общая концепция классификации связей пройдет через весь этот раздел, хотя детали могут меняться в зависимости от природы органических лигандов и свойств переходных металлов.

Олефиновые комплексы чаще всего получают замещением некоторых других лигандов олефином. Описаны как термические, так и фотохимические реакции. Олефины могут образовывать комплексы с плати-

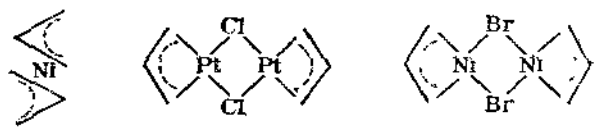
ной и палладием путем вытеснения молекулы растворителя или галогена из координационной сферы металла [96].



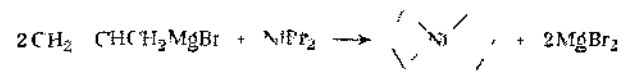
Общий препаративный метод — вытеснение оксида углерода из карбонильных комплексов металлов [97]:



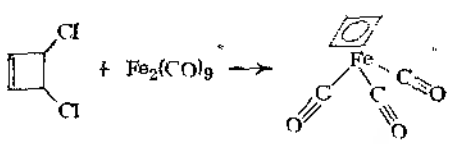
Конечно, молекулярные π-орбитали органического лиганда могут быть делокализованы более чем на два атома углерода. Существуют хорошо охарактеризованные соединения, в которых π-орбитали распределены между тремя, четырьмя, пятью, шестью и семью атомами углерода. В качестве иллюстрации ниже приведены некоторые примеры структур с аллильными лигандами:



Димерные бромиды π-аллилникеля(I) легко получаются из аллилбромидов и карбонила никеля [79]. Аллилмагнийбромид реагирует с бромидом никеля с образованием бис(π-аллил)никеля [98]:

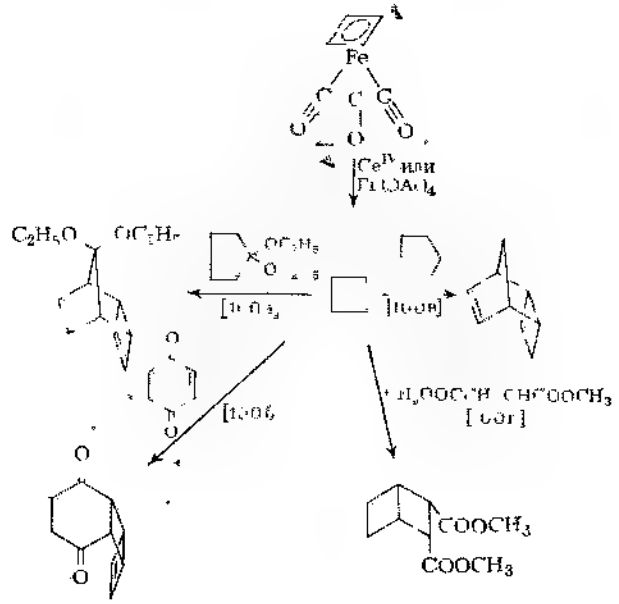


Металлорганические соединения, содержащие органические лиганды с циклическим расположением четырех атомов углерода, представляют особый интерес, так как такие лиганды являются производными циклобутадиена. Соединения, содержащие лиганды такого типа с дополнительными заместителями, впервые были синтезированы в конце пятидесятых годов, а публикация о комплексе незамещенного циклобутадиена появилась в 1965 г. [99].



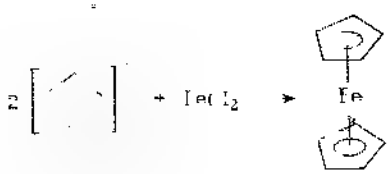
Последующие исследования убедительно показали, что при окислительном разложении подобных комплексов освобождается циклобутадиен или его производные. Все имеющиеся доказательства указывают на то, что эти соединения характеризуются очень малой продолжительностью жизни, но те продукты, которые были обнаружены в экспериментах с «ловушками», лучше всего можно объяснить как результат реакций циклобутадиенов. Карбоциклическое кольцо в молекуле циклобутадиенжелезотрикарбонила ведет себя как активное ароматическое кольцо. С ним были проведены некоторые реакции электрофильного замещения

СХЕМА 5.10. РЕАКЦИИ ЦИКЛОБУТАДИЕНА

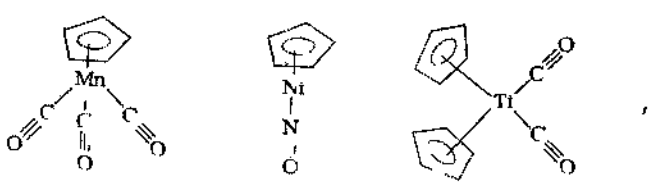


[100] Подобного рода активность циклических лигандов в металлорганических соединениях π-типа найдена также и в других системах, которые кратко обсуждены ниже. На схеме 5.10 представлено несколько примеров реакций, в которых циклобутадиен генерируется при окислении его комплекса с трикарбонилжелезом и далее вступает в реакции присоединения с другими реагентами, присутствующими в растворе.

Первым из металлорганических соединений π-типа был изучен ферроцен. Это соединение — нейтральная молекула, образованная ионом железа(II) и двумя циклопентадиенил-анионами. Описаны два удобных метода синтеза ферроцена [101], основанных на взаимодействии железа(II) с ароматическими циклопентадиенил-анионами.

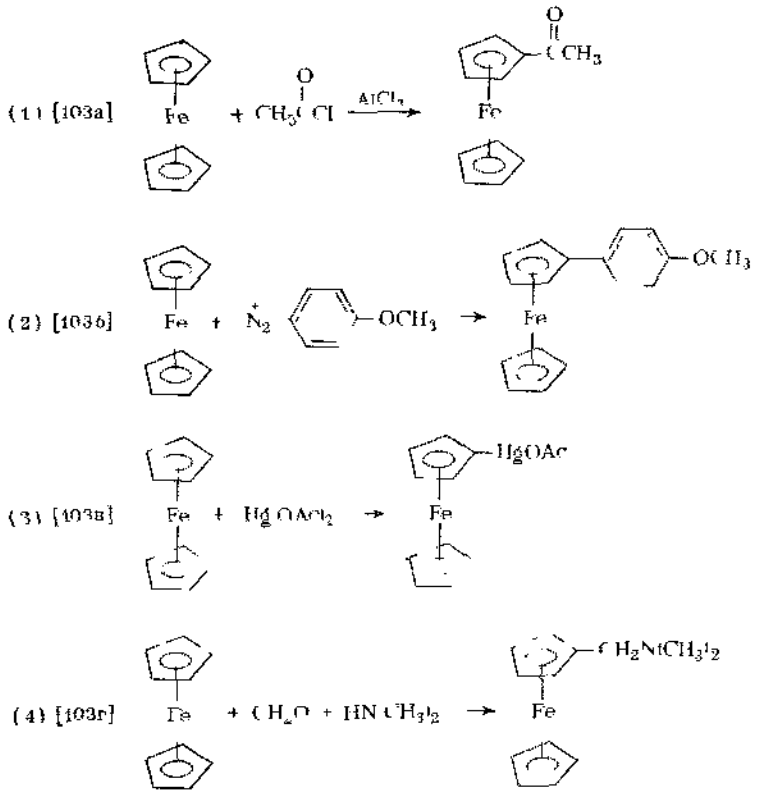


Получены аналогичные соединения с другими металлами. Многие из них кроме циклопентадиенил-аниона содержат и другие лиганды, связанные с металлом [102]:



Общее число электронов, отданных лигандами, вместе с валентными электронами атома (или иона) металла обычно равно 18, чтобы удовлетворялось «правило эффективного атомного номера» [103].

СХЕМА 5.11. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В ФЕРРОЦЕНЕ



На ферроцене и его производных были проведены разнообразные химические реакции *. Такая молекула ведет себя как обогащенная электронами ароматическая система и для нее легко осуществляется большинство типичных для ароматических соединений реакций замещения. Некоторые примеры реакций показаны на схеме 5.11. Однако такие реагенты, как галогены, которые являются сильными окислителями, реагируют по окислительно-восстановительной схеме, с изменением степени окисления и координационной сферы атома железа.

Область химии, посвященная синтезу и структурным исследованиям молекул, построенных из атомов или ионов переходных металлов и органических лигандов, развивается очень быстро, начиная с 1960 годов; в настоящее время известны тысячи подобных соединений. Это направление исследований само по себе является важной сферой, в которой слияние методов и представлений как органической, так и неорганической химии привело к созданию многих интересных и потенциально полезных соединений **.

* Обширные исследования в области химии ферроцена и его аналогов принадлежат А. Н. Несмеянову и его ученикам. См. обзоры: ЖОХ, 1970, т. 40, № 3, с. 505—514; Organometallic Reactions, NY, Wiley, 1972, v. 4, p. 163—419. *Прим. ред.*

** Авторы совершенно не затронули теоретически и практически очень важную область органических соединений элементов третьей группы периодической системы. Не имея возможности включить в книгу разделы, посвященные органическим соединениям алюминия и бора, мы ограничиваемся дополнением списка общей литературы соответствующими монографиями. Интересную область представляют также органические соединения золота, см.: *Schmidbaur H.* — Angew. Chem., 1976, № 24, 859; *Nesmeyanov A. N., Peretalova E. G., Grandberg K. I., Lemenovskii D. A., Baukova T. V., Afanassova O. B.* — J. Organomet. Chem., 1974, 65, p. 131; *Uson R., Laguna A., Vicente J.* — Synth. React. Inorg., Metalorg. Chem., 1977, 7, № 5, p. 463. — *Прим. ред.*

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

J. J. Eisch, The Chemistry of Organometallic Compounds, Macmillan, New York, NY, 1967.

G. E. Coates, K. Wade, Organometallic Compounds, V. I, Methuen a. Co., London, 1967.

J. Wakefield, Organomagnesium compounds in organic synthesis, Chem. Ind. (London), 450 (1972).

J. M. Brown, Organolithium reagents in synthesis, Chem. Ind. (London), 454 (1972).

E. C. Ashby, Grignard reagents: Compositions and mechanisms of reaction, Q. Rev. Chem. Soc., 259 (1967).

B. J. Wakefield, The Chemistry of Organolithium Compounds, Pergamon Press, Oxford, 1974.

M. L. H. Green, Organometallic Compounds, V. II, Methuen a. Co., London, 1967 [*М. Грин*, Металлорганические соединения переходных металлов. Пер. с англ./Под ред. С. П. Губина. М., Мир, 1972. 476 с.]

M. Tsutsui, M. N. Levy, A. Nakamura, M. Ichikawa, K. Mori, Introduction to Metal π-Complex Chemistry, Plenum Press, New York, NY, 1970.

R. B. King, Transition-Metal Organometallic Chemistry, Academic Press, New York, NY, 1969.

C. W. Bird, Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis, Logos Press, London, 1967.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА *

О. А. Реутов, И. П. Белецкая, В. И. Соколов, Механизмы реакций металлоорганических соединений. М., Химия, 1972. 367 с.

Дж. Кендлин, К. Тейлор, Д. Томпсон, Реакции координационных соединений переходных металлов. Пер. с англ./Под ред. А. Н. Ермакова. М., Мир, 1970. 392.

Алюминийорганические соединения. Пер. с нем. Под ред. А. Ф. Жигача. М., Издатинлит, 1962. 320 с.

Г. Грайме, Карбе[illegible]. М., Мир, 1974. 264 с.

Б. М. Михайлов, Химия [illegible]. М., Наука, 1967. 520 с.

А. Н. Несмеянов, Химия [illegible]. М., Наука, 1969. 606 с.

А. Н. Несмеянов, [illegible] Химия. М., Наука, 1970. 874 с.

П. Л. Посон, Химия металлоорганических соединений. Пер. с англ./Под ред. И. П. Белецкой. М., Мир, 1970. 228 с.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *G. E. Coates, K. Wade*, Organometallic Compounds, V. I, Methuen a. Co., London, 1967, pp. 1–176.
2. *D. Seyferth, F. G. A. Stone*, J. Am. Chem. Soc. **79**, 515 (1957); *H. Normant*, Adv. Org. Chem. 2, 1 (1960).
3. *G. D. Stucky, R. E. Rundle*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1002 (1963).
4. *D. E. Pearson, D. Cowan, J. D. Beckler*, J. Org. Chem. **24**, 504 (1959); *D. E. Pearson, D. Cowan*, Org. Synth. **44**, 78 (1964).
5. *M. P. Dreyfuss*, J. Org. Chem. **28**, 3269 (1963).
6. *R. D. Rieke, S. E. Bales*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1775 (1974).
7. *D. Bryce-Smith, E. T. Blues*, Org. Synth. **47**, 113 (1967).
8. *E. C. Ashby, R. Reed*, J. Org. Chem. **31**, 911 (1966).
9. *H. O. House, D. D. Traficante, R. A. Evans*, J. Org. Chem. **28**, 348 (1963).
10. *E. C. Ashby, M. B. Smith*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4363 (1964); *F. W. Walker, E. C. Ashby*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 1845 (1969).
11. *E. A. Braude*, Prog. Org. Chem. **3**, 172 (1955).
12. *D. Seyferth, M. A. Weiner*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 3583 (1961); J. Org. Chem. **26**, 4797 (1961); Org. Synth. **41**, 30 (1961) [СОП, **12**, 34 (1964)].
13. *E. J. Corey, R. H. Wollenberg*, J. Org. Chem. **40**, 2265 (1975).
14. *H. J. S. Winkler, G. Wittig*, J. Org. Chem. **28**, 1733 (1963).
15. *R. G. Jones, H. Gilman*, Org. React. **6**, 339 (1951); *H. Gilman, J. W. Morton, Jr.*, Org. React. **8**, 258 (1954) [ОР, **8**, 333 (1956)]; *R. E. Dessy, W. Kitching, T. Psarras, R. Salinger, A. Chen, T. Chivers*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 460 (1966); *H. J. S. Winkler, H. Winkler*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 964 (1966).

15а. *H. Gilman, J. W. Morton, Jr.*, Org. React. **8**, 258 (1954) [ОР, **8**, 333 (1956)].

15б. *B. M. Graybill, D. A. Shirley*, J. Org. Chem. **31**, 1221 (1966).

15в. *R. B. Woodward, E. C. Kornfeld*, Org. Synth. **III**, 413 (1955) [СОП, **4**, 587 (1953)].

15г. *E. Jones, I. M. Moodie*, Org. Synth. **50**, 104 (1970).

15д. *C. D. Broaddus*, J. Org. Chem. **35**, 10 (1970).

16. *H. L. Lewis, T. L. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4664 (1970); *P. West, R. Waack*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 4395 (1967); *T. L. Brown*, Adv. Organometal. Chem. **3**, 365 (1965).

---

* Дополнение редактора.

17 *P. D. Bartlett, C. V. Goebel, W. P. Weber,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 7425 (1969).
18 *W. H. Glaze, C. H. Freeman,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 7198 (1969).
19 *W. H. Glaze, C. M. Selman,* J. Org. Chem. **33**, 1987 (1968); *W. H. Glaze, C. M. Selman,* J. Organometal. Chem. **11**, P3 (1968).
20 *T. Yoshino, Y. Manabe,* J. Am. Chem. Soc. **85**, 2800 (1963); *H. M. Walborsky, A. E. Young,* J. Am. Chem. Soc. **86**, 3288 (1964).
21. *F. R. Jensen, K. L. Nakamaye,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 3437 (1966), *N. G. Krieghoff, D. O. Cowan,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 1322 (1966).
22 *E. Pechhold, D. G. Adams, G. Fraenkel,* J. Org. Chem. **36**, 1368 (1971).
23 *G. M. Whitesides, M. Witanowski, J. D. Roberts,* J. Am. Chem. Soc. **87**, 2854 (1965); *G. M. Whitesides, J. D. Roberts,* J. Am. Chem. Soc. **87**, 4878 (1965); *G. Fraenkel, D. T. Dix,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 979 (1966).
24 *R. L. Letsinger,* J. Am. Chem. Soc. **72**, 4842 (1950), *D. Y. Curtin, W. J. Koehl, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **84**, 1967 (1962).
25. *H. M. Walborsky, F. J. Impastato, A. E. Young,* J. Am. Chem. Soc. **86**, 3283 (1964); *D. Seyferth, L. G. Vaughan,* J. Am. Chem. Soc. **86**, 883 (1964); *M. J. S. Dewar, J. M. Harris,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 3652 (1969).
26 *H. Ruschig, R. Fugmann, W. Meixner,* Angew. Chem. **70**, 71 (1958).
27. *R. G. Anderson, M. B. Silverman, D. M. Ritter,* J. Org. Chem. **23**, 750 (1958).
28 *J. F. Garst, R. H. Cox,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 6389 (1970).
29 *G. A. Russell, D. W. Lamson,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 3967 (1969); *H. R. Ward, R. G. Lawler,* J. Am. Chem. Soc. **89**, 5518 (1967); *A. R. Lepley, R. L. Landau,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 748 (1969); *H. R. Ward, R. G. Lawler, R. A. Cooper,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 746 (1969).
30 *D. Bruce Smith,* J. Chem. Soc., 1603 (1956).
31 *R. M. Magid, J. G. Welch,* J. Am. Chem. Soc. **90**, 5211 (1968); *R. M. Magid, E. C. Nieh, R. D. Gandour,* J. Org. Chem., **36**, 2099 (1971); *R. M. Magid, E. C. Nieh,* J. Org. Chem. **36**, 2107 (1971).
32 *L. H. Sommer, W. D. Korte,* J. Org. Chem. **35**, 22 (1970).
33 *J. Millon, R. Lorne, G. Linstrumelle,* Synthesis, 434 (1975).
34 *C. F. Hobbs, W. C. Hammann,* J. Org. Chem. **35**, 4188 (1970), *R. G. Gough, J. A. Dixon,* J. Org. Chem. **33**, 2148 (1968).
35. *H. Gilman, J. Robinson,* Org. Synth. **II**, 47 (1943) [COII, **2**, 30 (1949)].
36 *L. I. Smith,* Org. Synth. **II**, 360 (1943) [COII, **2**, 259 (1949)].
37 *E. C. Ashby, R. B. Duke, H. M. Neumann,* J. Am. Chem. Soc. **89**, 1964 (1967).
38. *H. O. House, J. E. Oliver,* J. Org. Chem. **33**, 929 (1968); *E. C. Ashby, J. Laemmle, H. M. Neumann,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 4601 (1971).
38a *H. Gilman, M. F. Catlin,* Org. Synth. **I**, 182 (1932) [COII, **1**, 515 (1949)].
38b *E. F. Dreger,* Org. Synth. **I**, 209 (1932) [COII, **1**, 184 (1949)].
38c *I. Skattebol, E. R. H. Jones, M. C. Whiting,* Org. Synth. **IV**, 792 (1963) [COII **11**, 69 (1961)].
38d *C. G. Overberger, J. H. Saunders, R. E. Allen, R. Gander,* Org. Synth. **III**, 200 (1955) [COII **4**, 542 (1953)].
38e *E. R. Coburn,* Org. Synth. **III**, 696 (1955) [COII **4**, 419 (1953)].
38f *N. L. Drake, G. B. Cooke,* Org. Synth. **II**, 406 (1943) [COII **2**, 321 (1949)].
38g *G. H. Coleman, D. Craig,* Org. Synth. **II**, 179 (1943) [COII **2**, 193 (1949)].
38h *W. W. Moyer, C. S. Marvel,* Org. Synth. **II**, 602 (1943) [COII **2**, 489 (1949)].
38i *W. E. Bachman, H. P. Hetzner,* Org. Synth. **III**, 839 (1955) [COII, **3**, 494 (1952)].
38k *J. Colonge, R. Mareq,* Org. Synth. **IV**, 601 (1963) [COII, **10**, 32 (1960)].
38l *C. A. Dornfeld, G. H. Coleman,* Org. Synth. **III**, 701 (1955) [COII, **4**, 22 (1953)].
38m *G. B. Bachman,* Org. Synth. **II**, 323 (1943) [COII **2**, 295 (1949)].
38n *J. E. Callen, C. A. Dornfeld, G. H. Coleman,* Org. Synth. **III**, 26 (1955) [COII, **4**, 75 (1953)].
38o *R. B. Moffett, R. I. Shriner,* Org. Synth. **III**, 762 (1955) [COII **3**, 321 (1952)].
38p *D. M. Bowen,* Org. Synth. **III**, 533 (1955) [COII **6**, 70 (1956)].
38q *H. Gilman, R. H. Kirby,* Org. Synth. **I**, 353 (1932) [COII, **1**, 267 (1949)].
38r *D. E. Pearson, D. Cowan,* Org. Synth. **44**, 78 (1964).
38s *R. B. Moffett,* Org. Synth. **IV**, 605 (1963) [COII, **6**, 50 (1956)].
38t *O. Grummitt, E. I. Becker,* Org. Synth. **IV**, 771 (1963) [COII **4**, 504 (1953)].
38u *C. F. H. Allen, S. Converse,* Org. Synth. **I**, 221 (1932) [COII, **1**, 207 (1949)].
39 *E. L. Eliel, F. W. Nader,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 584 (1970).
40 *D. O. Cowan, H. S. Mosher,* J. Org. Chem. **27**, 1 (1962).
41 *J. S. Birtwistle, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson, H. S. Mosher,* J. Org. Chem. **29**, 37 (1964).
42 *H. O. House, D. D. Traficante,* J. Org. Chem. **28**, 355 (1963).
43 *J. Munch-Petersen,* Org. Synth. **41**, 60 (1961) [COII **12**, 85 (1964)].
44 *H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides,* J. Org. Chem. **31**, 3128 (1966).
45 *R. M. Schisla, W. C. Hammann,* J. Org. Chem. **35**, 3224 (1970).
45a *F. S. Prout, R. J. Hartman, E. P. Y. Huang, C. J. Korpics, G. R. Tschetter,* Org. Synth. **IV**, 93 (1963) [COII, **7**, 10 (1956)].
45b *E. L. Eliel, R. O. Hutchins, M. Knoeber,* Org. Synth. **50**, 38 (1970).
45c *F. D. Lewis, T. A. Hilliard,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 6672 (1970).

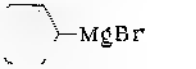
45e *H. O House, R. A Latham, C D Slater,* J Org Chem **31,** 2667 (1966)
46. *C. Frisell, S O Lawesson* Org Synth **41,** 91 (1961) [COH **12,** 153 (1964)].
47. *J L. Fry, E M Engler P von R Schleyer,* J Am Chem Soc **94,** 4628 (1972).
48 *M. J. Jorgenson,* Org React **18,** 1 (1971)
48a *T. M. Bare, H. O House* Org Synth **49,** 81 (1969)
48b. *R A. Schneider, J Meinwald,* J Am Chem Soc **89,** 2023 (1966)
48c. *C H. DePuy, F W Breithol, K R DeBruin,* J Am Chem Soc **88,** 3347 (1966).
49. *D. E. Applequist, G A Chmurny,* J Am. Chem Soc **89,** 875 (1967)
50 *W. H. Glaze, C M Selman, A L. Ball, Jr, L E Bray* J Org Chem **34,** 641 (1969).
51. *E C Ashby, J I Laemmle,* Chem Rev **75,** 521 (1975)
52 *R A. Benkeser, W G Young, W E Broxterman, D. A Jones, Jr, S J. Piaseczynski,* J Am Chem Soc **91,** 132 (1969)
53 *M. E. H Howden, A. Maercker, J Burdon, J. D Roberts,* J Am Chem Soc **88,** 1732 (1966)
54. *D. J. Patel, C. L Hamilton, J. D Roberts,* J Am Chem Soc **87,** 5144 (1965)
55. *P. T. Lansbury, V A Pattison, W A. Clement, J. D. Sidler,* J Am Chem. Soc. **86,** 2247 (1964).
56 *R. C. Lamb, P. W Ayers, M K Toney, J. F. Garst,* J Am Chem Soc **88,** 4261 (1966)
57 *R. C Larock, H C Brown* J Am Chem Soc **92** 2467 (1970)
57a. *J. Cason, F. S. Prout,* Org. Synth **III,** 601 (1955) [COH, **4,** 314 (1963)].
57b *J W. Ralls, B Riegel,* J Am Chem Soc **77,** 6073 (1955)
57c *R. M. Schuster, W C Hammann* J Org Chem **35,** 3224 (1970).
57d *M Mugano, C R Dorn,* J Org Chem **37,** 2656 (1972).
58 *J J Tufariello, M M Hovey* J Am Chem Soc **92,** 3221 (1970)
59. *R L. Shriner,* Org React **1,** 1 (1942), *M W. Rathke,* Org React **22,** 423 (1975) [OP, **1,** 9 (1948)]
60. *W. R. Vaughan, H P Knoess,* J Org Chem **35,** 2394 (1970)
60a *K L Rinehart, Jr, F G. Perkins,* Org Synth. **IV,** 444 (1963) [COH, **9,** 38 (1959)].
60b *C. R Hauser, D S Breslow,* Org Synth **III,** 408 (1955) [COH, **3,** 518 (1962)]
60c *J W Frankenfeld, J. J. Werner,* J Org Chem **34,** 3684 (1969).
60d *M. W. Rathke, A Lindert,* J Org Chem **35,** 3966 (1970).
60d *J F Ruppert, J D White,* J Org Chem **39,** 269 (1974)
60e *T A Spencer, R. W Britton, D S Watt,* J Am Chem Soc **89,** 5727 (1967).
61 *G H. Posner,* Org React **19,** 1 (1972), Org React. **22,** 253 (1975)
61a *H. O House, W L Respess G M. Whitesides* J Org Chem. **31,** 3128 (1966)
61b *J. A Marshall, G M Cohen,* J Org Chem **36,** 877 (1971)
61c *F. S. Alvarez, D Wren, A Prince* J Am Chem Soc **94,** 7823 (1972)
61e. *E J. Corey, G H Posner,* J Am Chem Soc **89,** 3911 (1967).
61d *W. E. Konz, W Hechtl, R Huisgen,* J Am Chem Soc **92,** 4104 (1970)
61e *E J. Corey, J A Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson,* J Am Chem Soc **90,** 5618 (1968)
61f *E. E van Tamelen, J. P. McCormick,* J Am Chem Soc **92,** 737 (1970)
61g *C R. Johnson, R W. Herr, D M Wieland,* J Org Chem **38,** 4263 (1973).
61h *R. J. Anderson, C. A Henrick, J. B Siddall,* J Am Chem Soc **92,** 735 (1970)
61i *G. H Posner, C E Whitten, P E McFarland,* J Am Chem Soc **94,** 5106 (1972)
61j *J E Dubois, M Boussu, C Lion,* Tetrahedron Lett, 829 (1974)
62 *E J Corey, J Katzenellenbogen* J Am Chem Soc **91,** 1851 (1969). *J B Siddall, M. Biskup, J. H Fried* J Am Chem Soc **91,** 1853 (1969), *E J. Corey, C U Kim, R H. K Chen, M Takeda* J Am Chem Soc **94,** 4395 (1972).
63 *A. F. Kluge, K G. Untch, J H Fried,* J Am Chem Soc **94,** 7827 (1972)
64 *E J Corey, D J Beames,* J Am Chem Soc **94,** 7210 (1972).
65 *H O House, M J Umen* J Org Chem **38,** 3893 (1973)
66 *E J Corey, G H Posner,* J Am Chem Soc **89,** 3911 (1967)
67 *G. M Whitesides, W F Fischer Jr, J San Filippo Jr, R. W Bashe, H. O House,* J Am Chem Soc **91,** 4871 (1969)
68 *R. J. Anderson, C A Henrick, J B Siddall,* J Am Chem Soc **92,** 735 (1970); *E E van Tamelen, J P. McCormick,* J Am Chem Soc. **92,** 737 (1970)
69 *P Rona, P. Crabbé* J Am Chem Soc **90,** 4733 (1968)
70 *C R. Johnson, R W Herr, D M Wieland,* J Org Chem **38,** 4263 (1973)
71 *R. J. Anderson,* J Am Chem Soc **92,** 4978 (1970), *R. W. Herr, C. R. Johnson,* J. Am Chem Soc **92,** 4979 (1970)
72 *G H Posner, C E Whitten* Tetrahedron Lett, 4647 (1970).
73 *G. H. Posner, C E Whitten, P E McFarland* J Am Chem Soc **94,** 5106 (1972).
74 *H O House, M J Umen* J Am Chem Soc **94,** 5495 (1972)
75 *G M Whitesides P E Kendall,* J Org Chem **37,** 3718 (1972)
76 *W H Mandeville, G M Whitesides* J Org Chem **39** 400 (1974).
77 *C R Johnson, O A Dutra* J Am Chem Soc **95,** 7783 (1973).
78 *M. F. Semmelhack* Org React **19,** 115 (1972)
79 *E. J. Corey, M F Semmelhack,* J Am Chem Soc **89,** 2755 (1967).
80 *E. J. Corey, E K W. Wat,* J Am Chem Soc **89,** 2757 (1967).
81 *E. J. Corey, H A Kirst,* J Am Chem Soc **94,** 667 (1972).

82 *M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, et al., J. D. Jones,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 5908 (1971).
83 *M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, J. D. Gorzynski,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 9234 (1972).
84 *K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 4374 (1972).
85 *K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 9268 (1972).
86 *W. B. Smith,* J. Org. Chem. **26**, 4210 (1961).
87 *A. McKillop, J. D. Hunt, E. C. Taylor, F. Kienzle,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 2423 (1968).
88 *G. M. Whitesides, J. San Filippo, Jr., C. P. Casey, E. J. Panek,* J. Am. Chem. Soc. **89**, 5302 (1967).
89. *G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. K. Krieger,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 1379 (1971).
90 *T. Cohen, T. Poeth,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 4363 (1972); *T. H. Lewin, T. Cohen,* Tetrahedron Lett. 4531 (1965); *T. Cohen, J. G. Farid,* Tetrahedron Lett. 143 (1975).
91 *P. F. Tiollais,* Chem. Rev. **64**, 613 (1964); Synthesis, 9 (1974).
91а *C. F. H. Allen, F. P. Pingert,* J. Am. Chem. Soc. **64**, 1853 (1942).
91б *M. R. Pettit, J. C. Tolliver,* J. Chem. Soc., 71 (1954).
91в *R. J. Sartorelli, R. W. Heintzelman,* J. Org. Chem. **39**, 2546 (1974).
91г *R. C. Fuson, E. A. Cleveland,* Org. Synth. **III**, 339 (1955); [COП **3**, 216 (1952)].
91д *J. Wristers, L. Brener, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 7499 (1970).
91е *K. L. Kaiser, R. F. Childs, P. M. Maitlis,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 1270 (1971).
91ж *L. A. Paquette, R. P. Hanzel, S. E. Wilson,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 2335 (1971).
91з *L. A. Paquette, G. R. Allen, Jr., R. P. Henzel,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 7002 (1970).
91и *P. G. Gassman, F. J. Williams,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 7631 (1970).
91к *I. Cassar, P. L. Eaton, J. Halpern,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 6366 (1970).
91л *W. G. Dauben, C. H. Shallhorn, D. L. Whalen,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 1446 (1971).
92 *T. J. Katz, S. A. Cerefice,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 2405 (1969), **91**, 6519 (1969), *I. Cassar, P. E. Eaton, J. Halpern,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 3366 (1970), *P. G. Gassman, F. J. Williams,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7733 (1972); *L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, G. R. Allen, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7761 (1972).
93 *K. L. Kaiser, R. F. Childs, P. M. Maitlis,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 1270 (1971).
94 *L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7771 (1972).
95 *P. G. Gassman, T. J. Atkins,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7748 (1972).
96. *M. S. Kharasch, R. C. Seyler, F. R. Mayo,* J. Am. Chem. Soc. **60**, 882 (1938).
97 *J. Chatt, L. M. Venanzi,* J. Chem. Soc. 4735 (1957).
98 *D. Walter, G. Wilke,* Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **5**, 897 (1966).
99 *G. F. Emerson, L. Watts, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **87**, 131 (1965), *R. Pettit, J. Henery,* Org. Synth. **50**, 21 (1970).
100 *J. D. Fitzpatrick, L. Watts, G. F. Emerson, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **87**, 3254 (1965).
100а. *J. C. Barborak, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **89**, 3080 (1967).
100б *J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 1328 (1966).
100в *L. Watts, J. D. Fitzpatrick, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 623 (1966).
100г *P. Reeves, J. Henery, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 5888 (1969).
101 *G. Wilkinson,* Org. Synth. **IV**, 473, 476 (1963) [COП **8**, 64, 67 (1958)].
102 *M. L. H. Green,* Organometallic Compounds, V. II. Methuen & Co. London 1968, pp. 90–139 [*М. Грин,* Металлорганические соединения переходных металлов. Пер. с англ. Под ред. С. П. Губина. М., Мир, 1972, 456 с.].
103 *M. Tsutsui, M. N. Levy, A. Nakamura, M. Ichikawa, A. Mori,* Introduction to Metal π Complex Chemistry, Plenum Press, New York, NY, 1970, p. 41–45.
103а *R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting,* J. Am. Chem. Soc. **74**, 3458 (1952).
103б *M. Rosenblum, W. G. Howells, A. K. Banerjee, C. Bennett, J.* Am. Chem. Soc. **84**, 2726 (1962).
103в *M. Rausch, M. Vogel, H. Rosenberg,* J. Org. Chem. **22**, 900 (1957).
103г. *D. Lednicer, C. R. Hauser,* Org. Synth. **40**, 31 (1960).

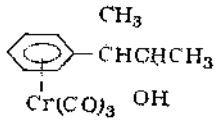
ЗАДАЧИ

(Литература к этим задачам приведена на с. 436)

5-1. Укажите, как можно синтезировать каждое из следующих металлорганических соединений из легко доступных исходных соединений.

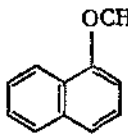
(а) (в) 

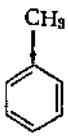
(б) $CH_2=C(Li)CH_3$ (г) $CH_2(Li)COCH_3$

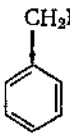
(д) $[(CH_3)_3CO\ Cu\ C_4H_3]^-Li^+$ (ж) 

(е) $(CH_3)_2NCH_2Li$

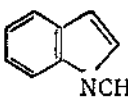
— 5.2. Предскажите структуру основного литийорганического соединения, которое должно образоваться при металлировании каждого из указанных ниже соединений. Аргументируйте Ваши предсказания. За исключением примера (*е*) использовали *н*-бутиллитий. В случаях (*б*), (*в*) для ускорения металлирования применяли тетраметилэтилендиамин; в примере (*е*) использовали *трет*-бутиллитий.

(*а*) 

(*в*) 

(*д*) 

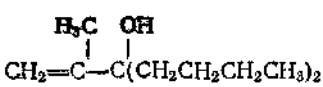
(*б*) $(CH_3)_2C{=}CH_2$

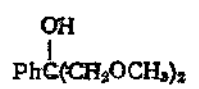
(*г*) 

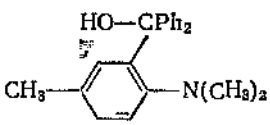
(*е*) $[CH_3(CH_2)_5]_2PCH_3$

— 5.3. Предложите метод синтеза каждого из следующих соединений на основе легко доступных веществ с использованием металлорганических реагентов:

(*а*) $CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_2OH$

(*б*) 

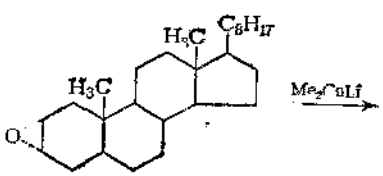
(*в*) 

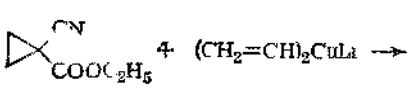
(*г*) 

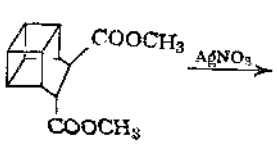
(*д*) $(CH_3)_3CCH(COOC_2H_5)_2$

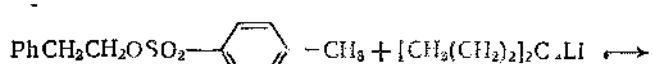
(*е*) $CH_2{=}CHCH{=}CHCH{=}CH_2$

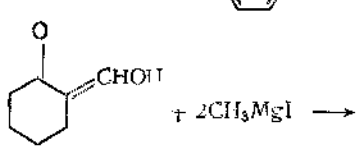
— 5.4. Предскажите продукт каждой из следующих реакций:

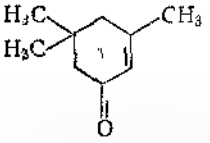
(*а*) 

(*б*) 

(*в*) 

(*г*) 

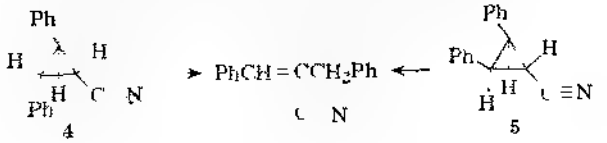
(*д*) 

(e)  + $Li[CH_2{=}CHCuC{\equiv}CC(CH_3)_3]$ ⟶

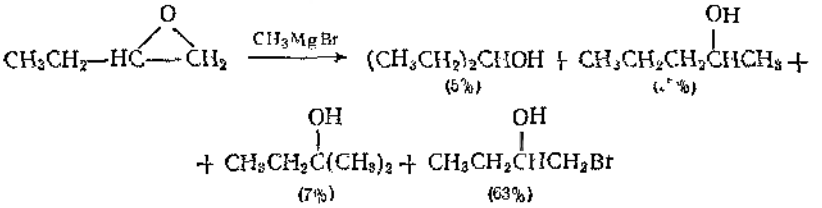
— **5.5.** В реакции пиррола с этилмагнийбромидом образуется магниевая соль пиррола, которая в свою очередь реагирует с (−)-2-бромбутаном с образованием смеси 2- и 3-(бутил-2)пирролей. Окисление этой смеси приводит к (+)-2-метилмасляной кислоте. Опишите как Вы могли бы определить стереохимический ход (инверсия или сохранение конфигурации) реакции замещения.

— **5.6.** Исследовалась кинетика реакции метилмагнийбромида с избытком 2-метилбензофенона. Она не подчиняется какому-либо простому кинетическому закону. Однако, если к $MgBr_2$ прибавить избыток CH_3MgBr, то реакция приобретает первый порядок по CH_3MgBr и наблюдаемая константа скорости уменьшается. Как $MgBr_2$ может влиять на кинетику реакции? Основываясь на Вашем знании свойств реактивов Гриньяра, предложите общее кинетическое выражение, которое следовало бы ожидать в отсутствие добавок $MgBr_2$. Аргументируйте каждый член в Вашем кинетическом выражении.

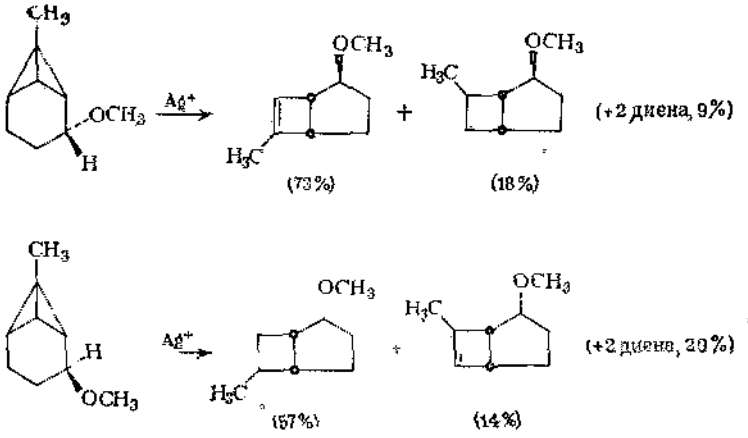
— **5.7.** Металлирование (4) и (5) трет-бутиламидом лития осуществляется в тетрагидрофуране при −78 °C. При нагревании до −27 °C образуется раствор фуксинового цвета, который при разложении водой дает смесь нитрилов *цис*- и *транс*-α-бензилкоричных кислот (в соотношении 1 : 1). Константа скорости образования частиц фуксинового цвета из (4) в 42 раза больше, чем из (5). Объясните этот результат.



— **5.8.** В реакции эпоксида бутена-1 с метиллитием образуется пентанол-3 с выходом 90%. В противоположность этому, металлмагнийбромид в подобных условиях дает несколько продуктов, показанных ниже. Объясните разницу в реакционной способности двух металлорганических соединений по отношению к этому эпоксиду.

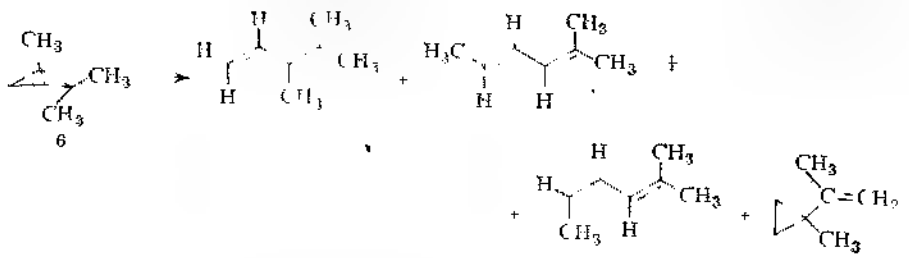


— **5.9.** Сформулируйте механизм следующих перегруппировок, катализируемых ионами серебра. Обратите внимание на то, чтобы механизм объяснял наблюдаемую стереохимию.

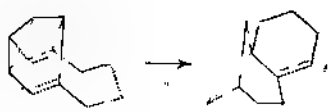


— **5.10.** При реакциях различных электрофильных производных переходных металлов с производным бицикло[1.1.0]бутана (6) возникает смесь четырех соединений, образующихся в различных количествах. Покажите, какие связи разрываются при образова-

ний каждого продукта. В тех случаях, где есть неопределенность, предложите эксперименты с меченными атомами, которые помогли бы сделать выбор между различными возможностями.



— **5.11.** *Сформулируйте механизм катализа показанной ниже перегруппировки ионами* серебра



— **5.12.** Напишите структуры металлорганических соединений следующего состава:

(*а*) $Cr(C_6H_6)(CO)_3$

(*б*) Fe (норборнадиен) $(CO)_3$

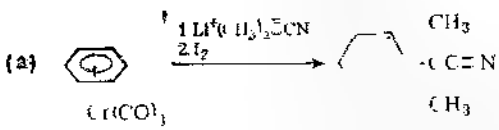
(*в*) Ni (циклопентадиен) (циклопентен) (2H)

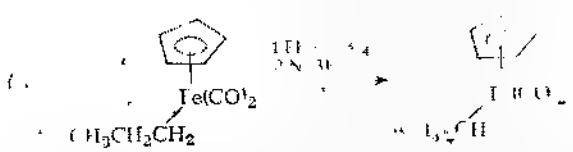
(*г*) $Na_2Fe(CO_4)$

(*д*) $Co_4(CO)_{12}$

— **5.13.** Предложите механизмы следующих реакций.

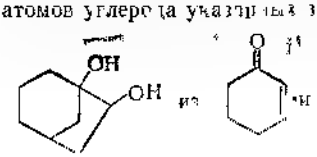
(а)



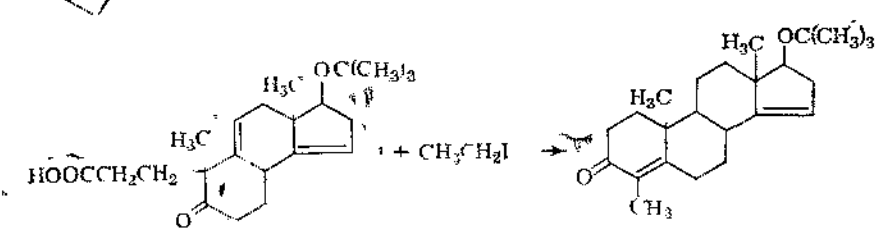


5.14. Показанные ниже превращения требуют более одной стадии, но в каждом случае в ходе синтеза используются металлорганические реагенты. Предложите эффективные методы осуществления этих превращений с использованием в качестве источников всех атомов углерода указанных здесь веществ.

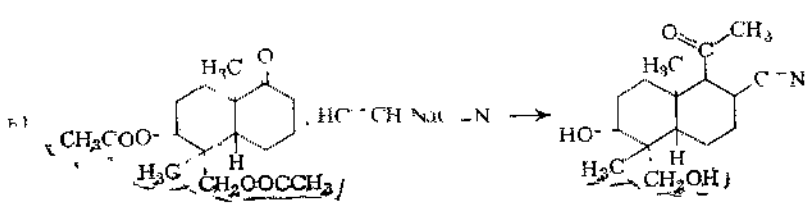
(а)

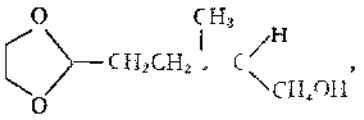
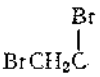


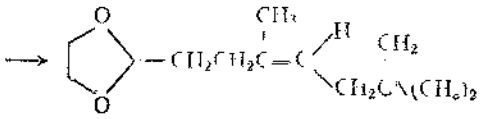
(б)

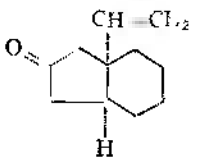
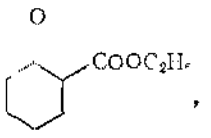


(в)

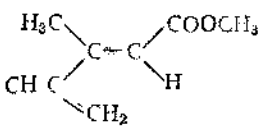


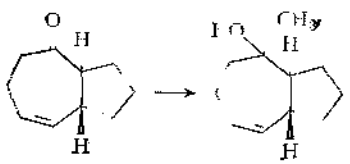
(г)  ,  , $HN(CH_3)_2 \longrightarrow$

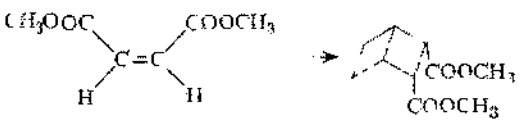


(д)  из  , $CH{\equiv}CCH_2Br$ $CH_2{=}CHBr$

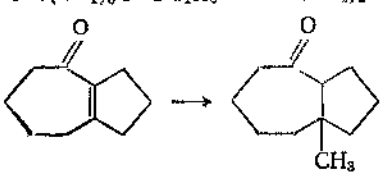
— 5 15. В каждом из указанных ниже случаев применение металлорганических реагентов позволяет провести превращение в одну стадию. Укажите структуру требуемого для этого металлорганического соединения

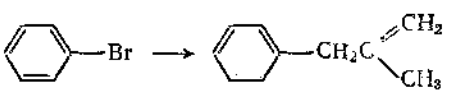
(а) $CH_3C{\equiv}CCOOCH_3 \longrightarrow$ 

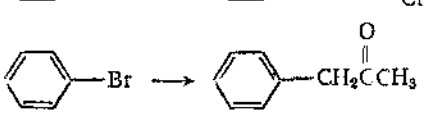
(б) 

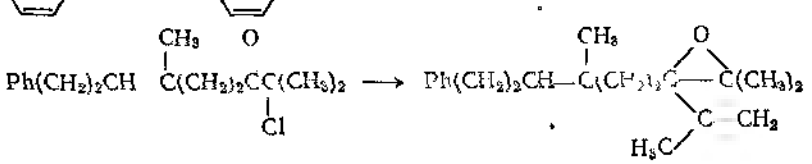
(в) 

(г) $ClC(=O)(CH_2)_6COOC_2H_5 \longrightarrow (CH_3)_2CH(CH_2)_2C(=O)(CH_2)_6COOC_2H_5$

(д) 

(е) 

(ж) 

(з) 

ГЛАВА 6

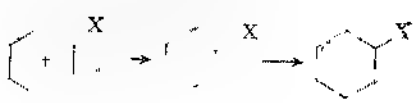
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ И ЭЛИМИРОВАНИЕ

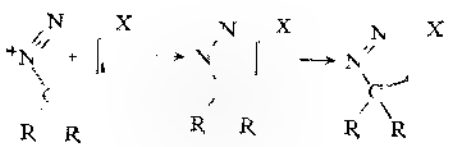
Для большинства реакций, рассмотренных в этой главе, характерна единая схема, заключающаяся в перераспределении валентных электронов реагирующей молекулы или молекул. Эти реакции обычно протекают через четырех-, пяти- или шестичленное циклическое переходное состояние. Другой общей особенностью этих реакций является то, что необходимая для протекания реакций энергия доставляется термическим или фотохимическим возбуждением одной из реагирующих молекул. Полярные или радикальные реагенты, имеющие высокую потенциальную энергию, в циклоприсоединении обычно не участвуют.

Многие из рассмотренных реакций протекают как согласованные процессы и могут трактоваться в рамках концепции контроля орбитальной симметрии, изложенной в гл. 10 кн. 1. Некоторые из реакций, аналогичные по стехиометрии, протекают через короткоживущие интермедиаты, что было установлено при тщательном исследовании механизма этих реакций.

6.1. РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Реакции, рассмотренные в этом разделе, протекают с образованием нового цикла из двух реагирующих молекул. Подлинно согласованный механизм требует наличия единственного переходного состояния и поэтому отсутствия интермедиата на реакционном пути между реагентами и аддуктом. Ниже приведены две типичные реакции циклоприсоединения, которые, как полагают, проходят по согласованному механизму:





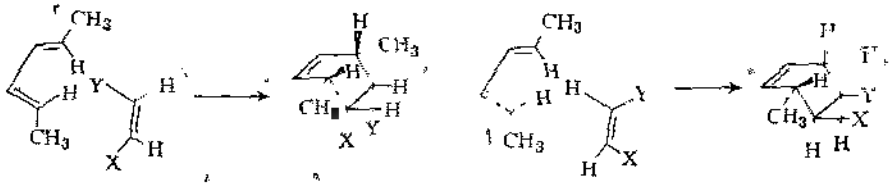
Четкое представление о механизме согласованного присоединения можно получить при его формулировании в рамках теории молекулярных орбиталей. Рассмотрение молекулярных орбиталей реагентов и продуктов показывает, что в некоторых случаях возможно плавное превращение орбиталей реагента в орбитали продукта. В других случаях без учета симметрии и пространственной ориентации орбиталей реакции представляются осуществимыми, однако при тщательном анализе свойств орбиталей оказываются необходимыми переходные состояния с высокой энергией. Такое рассмотрение позволяет описать многие типы циклоприсоединения как «разрешенные» или «запрещенные». Как обсуждалось в гл. 10 кн. 1, применение принципов орбитальной симметрии позволяет сделать вывод о том, возможна ли энергетически данная согласованная реакция или нет. В этой главе уделено особое внимание синтетическим применениям такого рода реакций. Те же принципы ор-

битальной симметрии, которые дают информацию о возможности протекания данной реакции, часто позволяют предсказать и стереохимию продуктов циклоприсоединения. Возможность такого предсказания является привлекательной особенностью этих реакций.

6.1.1. РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА

Присоединение алкенов к диенам является очень ценным методом построения шестичленных карбоциклических соединений. Это превращение известно как *реакция Дильса — Альдера* [1]. Согласованная природа механизма и стереоспецифичность реакции были общепринятыми и строго установленными особенностями этой реакции задолго до выяснения значимости орбитальной симметрии. В терминах орбитальной симметрии реакция Дильса — Альдера классифицируется как разрешенный процесс $[{}_{\pi}4_s + {}_{\pi}2_s]$-циклоприсоединения. В процессе циклизации сохраняется стереохимия и диена, и алкена (алкен часто называют диенофилом). Для процесса присоединения необходимо, чтобы в переходном состоянии диен принимал *s-цис*-конформацию, при этом диен и алкен подходят друг к другу в параллельных плоскостях. Свойства орбитальной симметрии системы способствуют стабилизации переходного состояния за счет связывающего взаимодействия между атомами С-1 и С-4 диена и углеродными атомами двойной связи диенофила при шестицентровом расположении.

Другие стереохимические особенности переходного состояния в некоторых случаях могут привести к смеси продуктов. Это определяется относительной ориентацией диена и диенофила в переходном состоянии. Ниже представлены две возможные ориентации, которые приводят к *эндо-* и *экзо*-присоединению.

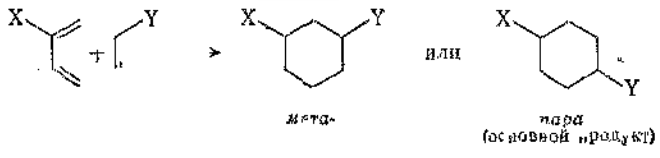


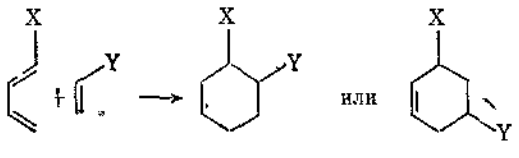
эндо-присоединение *экзо*-присоединение

Будут ли различаться продукты *эндо* и *экзо*-присоединения, зависит от характера замещения в диене и диенофиле. Например, при участии в реакции бутадиена или *транс* симметрично замещенного алкена в качестве одного из реагентов при любой ориентации образуется один и тот же продукт. *эндо*-Присоединение обычно предпочтительнее, особенно в том случае, когда заместители X или Y являются ненасыщенными, например карбонильной группой. Преимущество этого, часто стерически более затрудненного способа присоединения является результатом комбинации диполярного и ван-дер-ваальсового притяжений, а также орбитальных взаимодействий, включающих группы X (или Y) и диеновую систему. Относительная значимость каждого из факторов, определяющих соотношение продуктов *экзо-* и *эндо*-присоединения, изменяется от одной системы к другой [2].

При присоединении Дильса — Альдера хорошо изучено электронное влияние заместителя. Для реакций с большинством диенов наиболее пригодны алкены, которые содержат электроноакцепторные группы. Так, к наиболее реакционноспособным диенофилам относятся хиноны, малеиновый ангидрид и нитроалкены. Эффективными диенофилами являются также α,β-ненасыщенные сложные эфиры, кетоны и нитрилы. Важно отметить, что при использовании электронодефицитных диенов предпочтительно применять богатые электронами диенофилы: это значит, что *полярность переходного состояния становится обратной*. Например, реакция гексахлорциклопентадиена со стиролами ускоряется при наличии в молекуле стирола электронодонорных групп [3].

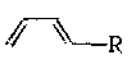
Вопрос региоселективности возникает при несимметрично замещенных диенах и диенофилах. В приведенных ниже случаях обычно наблюдается предпочтительность *орто* и *пара* ориентаций, соответственно.





Это можно объяснить качественным рассмотрением молекулярных моделей, которое приводит к выводу, что переходное состояние благоприятно при максимальном взаимодействии ВЗМО диена и НСМО диенофила [4]. НСМО диенофила сильно взаимодействует с ВЗМО диена в том случае, когда X является электронодонорной, а Y – электроноакцепторной группами (наиболее общая ситуация). Коэффициенты этих молекулярных орбиталей оказываются наибольшими при атоме С-4 диена и атоме С-2 диенофила. Таким образом, благоприятным является связывание, приводящее к *орто* изомеру, потому что при этом формируется *связь между четвертым углеродным атомом диена и вторым* углеродным атомом диенофила.

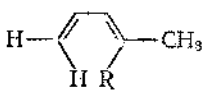
Циклоприсоединение по Дильсу – Альдеру чувствительно к стерическим эффектам двух главных видов. Объемистые заместители, имеющиеся в диенофиле, или заместители у концевых атомов диена могут затруднять подход обоих компонентов друг к другу, снижая скорость реакции. Это видно на примере относительной реакционной способности 1-замещенных бутадиенов при взаимодействии с малеиновым ангидридом [5]:



R	$k_{отн}$ (25 °C)
H	1
CH_3	4,2
$C(CH_3)_3$	$< 0{,}05$

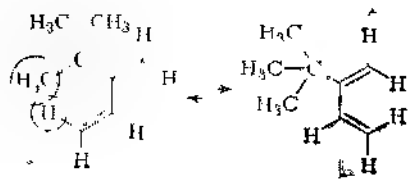
При замещении водорода метильной группой происходит некоторое *увеличение* скорости, вероятно, в результате электронного влияния, тогда как введение *трет*-бутильного заместителя приводит к значительному *понижению* скорости. Очевидно, стерическое замедление подхода диенофила, вызываемое метильным заместителем, незначительно по *сравнению с его электронным влиянием*. В присутствии очень объемистой *трет*-бутильной группы преобладает стерический эффект.

Другой стерический эффект связан с внутримолекулярным отталкиванием ван-дер-ваальсового типа между заместителями диена. Принятие диеном *s-цис*-конформации в переходном состоянии может сопровождаться неблагоприятным отталкиванием заместителей, которые в основном состоянии заметно не взаимодействуют. В реакции с тетрацианэтиленом (очень реакционноспособным диенофилом) *транс* пентадиен-1,3 в 10^3 раза реакционноспособнее, чем 4-метилпентадиен-1,3, поскольку в последнем имеется неблагоприятное взаимодействие в *s цис* конформации между дополнительным метильным заместителем и водородным атомом при С-1 [6]:



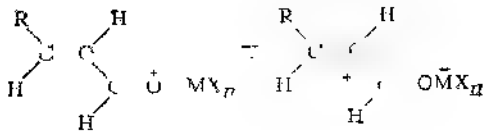
R	$k_{отн}$
H	1
CH_3	10^{-3}

Относительно небольшие заместители при С-2 и С-3 диена оказывают незначительное стерическое влияние на скорость реакции Дильса — Альдера. 2,3-Диметилбутадиен реагирует с малеиновым ангидридом приблизительно в 10 раз быстрее, чем бутадиен, вероятно, в результате преобладания электронного влияния. Из-за предпочтительности *s-цис*-конформации по сравнению с *s транс*-конформацией 2-*трет*-бутилбутадиен-1,3 в 27 раз реакционноспособнее бутадиена.



При взаимодействии 2-*трет*-бутилбутадиена-1,3 с малеиновым ангидридом энергия активации составляет только 6,3 ккал/моль и конформационное равновесие основного состояния непосредственно отражается в скорости реакции. Присутствие *трет*-бутильных заместителей одновременно при С-2 и С-3 мешает возникновению *s цис* конформации, поэтому 2,3-ди-*трет*-бутилбутадиен-1,3 не вступает в реакцию Дильса — Альдера [7].

Отмечено, что кислоты Льюиса, особенно хлорид алюминия, катализуют циклоприсоединение Дильса — Альдера [8—10]. Каталитическое действие связано с координацией кислоты Льюиса с диенофилом:

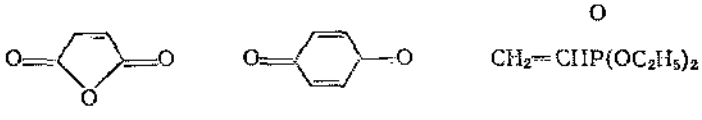


Связанный в комплексе диенофил становится более электронодефицитным и поэтому более реакционноспособным по отношению к обычным обогащенным электронами диенам, чем не вступившая в комплекс молекула. Полагают, что механизм присоединения все еще остается согласованным, наблюдается высокая стереоспецифичность.

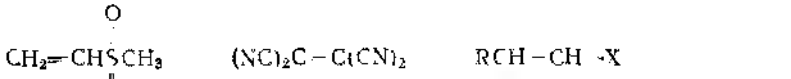
Некоторые примеры соединений, которые применяют в качестве диенофилов, даны на схеме 6.1. Примеры некоторых из многих известных реакций Дильса — Альдера представлены на схеме 6.2.

СХЕМА 6.1. ТИПИЧНЫЕ ДИЕНОФИЛЫ

Замещенные алкены

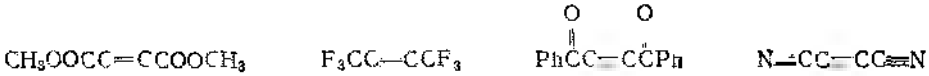


(10а) (10б) (10в)



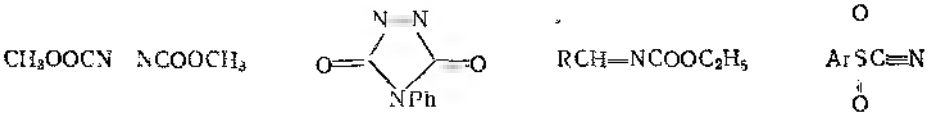
(10г) (10д) (10е)

Замещенные алкины



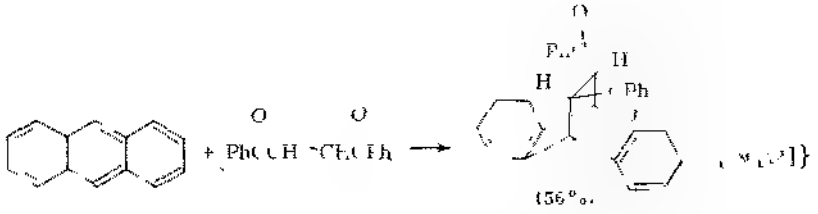
(10ж) (10з) (10и) (10к)

Гетероатомные диенофилы

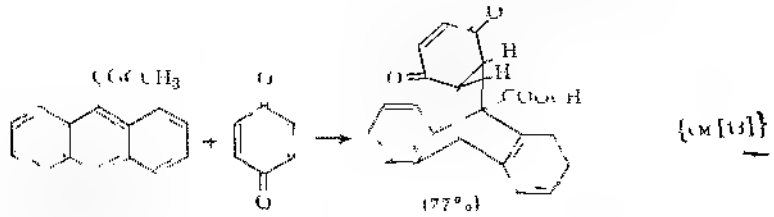


(10л) (10м) (10н) (10о)

Полициклические ароматические соединения являются реакционноспособными диеновыми компонентами в реакции Дильса — Альдера. Антрацен образует аддукты с рядом нуклеофилов, причем присоединение происходит по центральному кольцу. При этом возникает небольшой выигрыш в резонансной стабилизации, так как антрацен (резонансная энергия 1,60 эВ) замещается двумя бензольными кольцами (общая энергия делокализации составляет $2 \times 0{,}87 = 1{,}74$ эВ) [11].



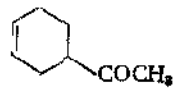
(56%) (см. [13])



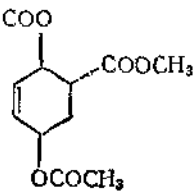
(77%) (см. [13])

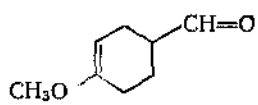
Циклическая система нафталина гораздо менее реакционноспособна. Полиметилнафталины значительно более реакционноспособны, чем *незамещенный нафталин*, *1,2,3,4-тетраметилнафталин образует аддукт* с малеиновым ангидридом с выходом 82% [14]. Реакция проходит исключительно по замещенному кольцу. Считают, что ускоряющее влияние на реакцию оказывает стерическое отталкивание, имеющееся между метильными группами и снимающееся в неплоском аддукте.

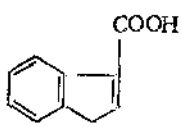
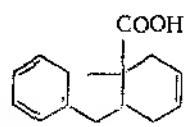
СХЕМА 6.2. НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕРЫ РЕАКЦИИ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА

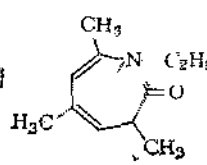
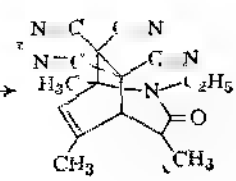
(1) [11а] $CH_2=CHCH=CH_2 + CH_2=CHCOCH_3 \longrightarrow$  (90%)

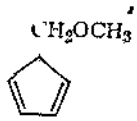
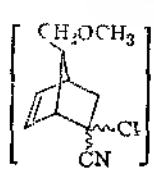
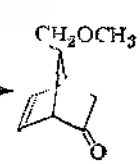
(2) [11б] $CH_3C(=O)OCH=CHCH=CHOC(=O)CH_3 + CH_2=CHCOOCH_3 \longrightarrow$

$\longrightarrow$  (93%)

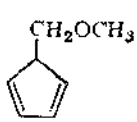
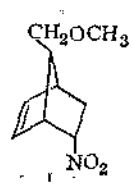
(3) [11в] $CH_2=C(CH_3O)CH=CH_2 + CH_2=CHCH=O \longrightarrow$  (75%)

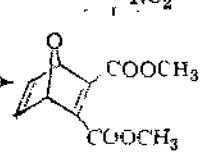
(4) [11г]  $+ CH_2=CHCH=CH_2 \longrightarrow$  (81%)

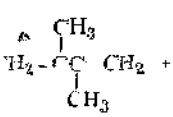
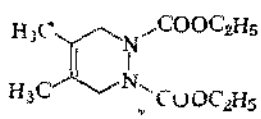
(5) [11д]  $+ (N\equiv C)_2C=C(CN)_2 \longrightarrow$ 

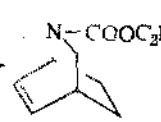
(6) [11е]  $+ CH_2=C(Cl)CN \xrightarrow[CsFBF_4]{0\,^\circ C}$  $\xrightarrow[-OH]{H_2O}$ 

(50–55%)

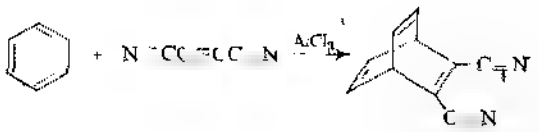
(7) [11ж]  $+ CH_2=CHNO_2 \longrightarrow$ 

(8) [11з] $+ CH_3OOCC\equiv CCOOCH_3 \longrightarrow$  (77%)

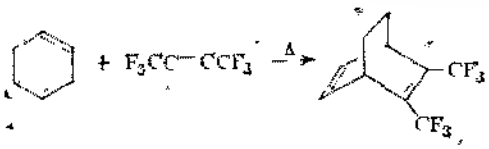
(9) [11и]  $+ C_2H_5OOCN=NCOOC_2H_5 \longrightarrow$  (94%)

(10) [11к] $+ CH_2=NCOOC_2H_5 \longrightarrow$  (27%)

Бензоидные соединения редко вступают в присоединение Дильса — Альдера. Сообщалось, однако, об образовании аддукта бензола и дицианацетилена в присутствии $AlCl_3$ [15]:



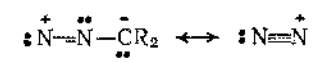
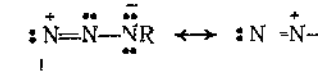
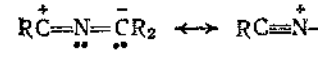
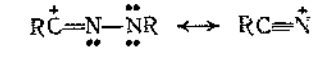
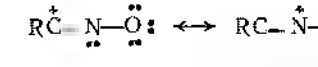
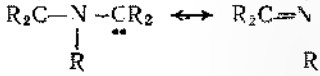
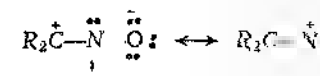
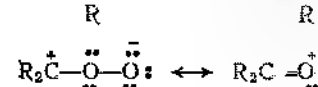
Гексафторбутин-2 также дает аддукты Дильса — Альдера с бензолом, толуолом и другими алкилбензолами [16]:



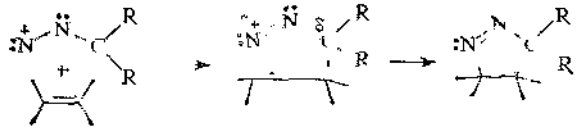
6.1.2. РЕАКЦИИ ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Связь реакций 1,3 диполярного циклоприсоединения с общей схемой реакций согласованного циклоприсоединения кратко обсуждена в гл. 10 кн 1. В данном разделе эта реакция, представляющая собой общий метод синтеза гетероциклических соединений, рассмотрена несколько более подробно. Некоторые типы молекул, которые могут применяться для диполярного циклоприсоединения, приведены на схеме 6.3. Такие молекулы называют 1,3-диполями. Каждая из них может быть представлена более чем одной резонансной структурой, по крайней мере одна из которых характеризуется наличием противоположных зарядов в 1,3-положении. Из такой структурной особенности и возникло название этого класса реакций. *Диполярофилом* называется второй реагент в диполярном циклоприсоединении, обычно это олефин или ацетилен. Другие кратные связи, например C=N-связь в иминах, также могут реагировать как диполярофилы.

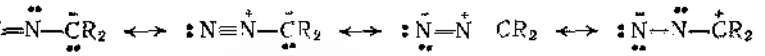
СХЕМА 6.3. 1,3-ДИПОЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

	Диазоалканы
	Азиды
	Нитрил-илиды
	Нитрил-имины
	Нитрил-оксиды
	Азометин-илиды
	Нитроны
	Карбонил-оксиды

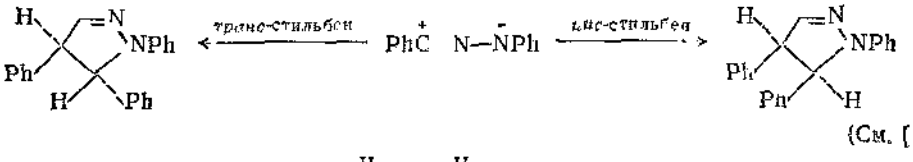
Исследование механизма показало, что переходное состояние при циклоприсоединении 1,3 диполей к углерод-углеродным кратным связям не очень полярно. Скорость реакции мало чувствительна к полярности растворителя, это согласуется с предположением, что присоединение — согласованный процесс [17]



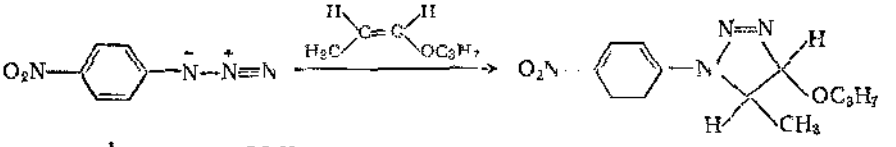
Отмеченное формальное появление заряда больше кажущееся, чем реальное, так как большинство 1,3-диполей не являются сильно полярными веществами. Высокая полярность, имеющаяся в одной структуре, компенсируется вкладом других структур.

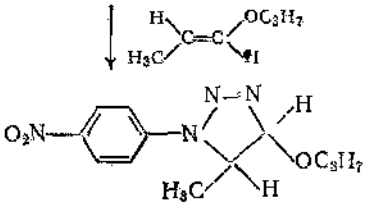


Принципиальное значение для предсказания строения продукта реакции 1,3-диполярного присоединения представляют два вопроса: (1) является ли реакция стереоспецифической и (2) является ли она региоселективной? Относительно диполярофила на первый вопрос можно ответить положительно. Многие характерные примеры демонстрируют, что циклический продукт образуется при стереоспецифическом *син*-присоединении к олефину. Наблюдаемое стереоспецифическое присоединение является именно таким, какое ожидается на основе согласованного механизма.



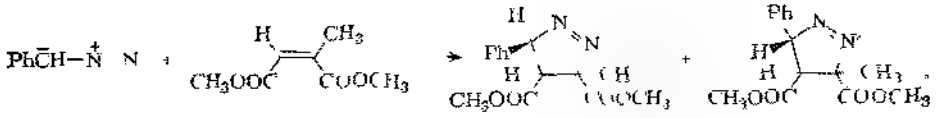
(См. [18])





(См. [19])

При *син*-присоединении к некоторым 1,3 диполям могут образовываться два возможных стереоизомера:



В некоторых случаях, когда к олефинам присоединяли дизамещенные диазометаны, получали смесь изомеров [20]. Эти результаты сравнимы с конкуренцией *эндо*- и *экзо*-присоединения в реакции Дильса — Альдера.

Вопрос о региоселективности в настоящее время является спорным, простые правила для предсказания ориентации при диполярном цикло-

присоединении отсутствуют. В некоторых случаях при реакциях циклоприсоединения были выделены оба возможных циклических аддукта. Механизм не требует региоспецифичности. В частности, важно отметить, что попытки предсказать региоселективность на основании полярности 1,3-диполя и диполярофила оказались полностью несостоятельными.

Объяснения региоселективности, отмеченной в большинстве реакций циклоприсоединения, имеют дискуссионный характер. Утверждают, что решающее значение имеют стерические эффекты [21] На этой основе для многих реакций предсказывается правильная ориентация для продукта, допуская, что основным будет продукт, в котором объемистые группы двух реагирующих молекул максимально удалены друг от друга. Однако имеется несколько исключений; поэтому стерические эффекты не могут рассматриваться как единственный контролирующий фактор [22].

На основании анализа молекулярных орбиталей для некоторых реакций диполярного циклоприсоединения предполагается, что региоселективность может зависеть от распределения электронной плотности на ВЗМО и НСМО реагирующих молекул Этот анализ базируется на предположении, что предпочтительная ориентация при присоединении будет определяться условием максимального перекрывания этих двух граничных орбиталей [23] Для выполнения анализа необходимо определить взаимодействующие орбитали двух аддендов Предполагается, что ВЗМО обогащенных электронами диполярофилов взаимодействует с НСМО 1,3-диполя. Для обедненных электронами диполярофилов происходит обратное Предпочтительная ориентация вытекает из предположения, что направление присоединения будет таким, при котором допускается максимальное перекрывание этих пар орбиталей. На этом основании для ряда реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения была правильно объяснена региоселективность.

Выполнено не так много исследований, в которых сравнивается реакционная способность различных 1,3-диполей. Однако для сравнения реакционной способности различных олефинов в качестве диполярофилов проведено достаточно много исследований. Сделаны некоторые обобщения.

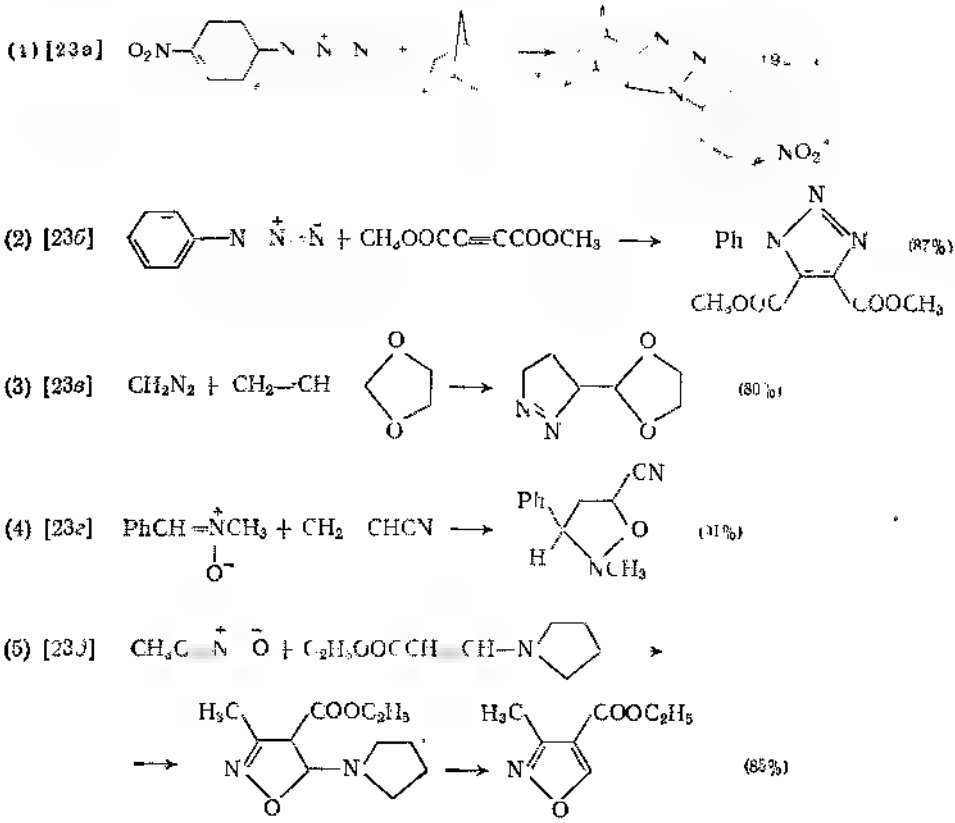
1. Напряжение, имеющееся в молекуле, увеличивает реакционную способность олефина. Например, в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения норборнен более реакционноспособен, чем циклогексен.

ТАБЛИЦА 6.1. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АЛКЕНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К 1,3-ДИПОЛЯМ*

Замещенный алкен	Ph_2CN_2	PhN_3	$PhN{=}\overset{+}{N}{-}\overset{-}{N}Ph$	$PhC{=}\overset{+}{N}{-}\overset{-}{O}$	$PhC(H){=}\overset{+}{N}(O^-){-}CH_3$
Диметилфумарат	100	31	283	94	18,3
Диметилмалеат	27,8	1,25	7,9	1,61	6,25
Норборнен	1,15	700	31	97	0,13
Этилакрилат	28,8	36,6	48	66	11,1 (метиловый эфир)
Бутилвиниловый эфир	—	1,5	—	15	—
Стирол	0,57	1,5	16	9,3	0,32
Этилкротонат	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Циклопентен	—	6,9	0,13	1,04	0,022
Терминальный алкен	—	0,89 (гептен)	0,15 (гептен)	2,6 (гексен)	0,072 (гептен)
Циклогексен	—	—	0,011	0,055	—

* Избранные данные из книги [23а] Условия реакции (растворитель и температура) изменяются от диполя к диполю, поэтому нельзя провести сравнение разных диполей. Реакционная способность этилкротоната по отношению к каждому 1,3-диполю принята за единицу [23а]

СХЕМА 6.4. ТИПИЧНЫЕ РЕАКЦИИ 1,3 ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ



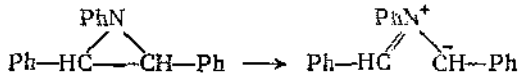
2 Присутствие сопряженных функциональных групп также повышает реакционную способность Это очень часто наблюдается в присутствии электроноакцепторных заместителей, например карбонильной и цианогрупп, однако енамины и простые эфиры, содержащие электронодонорные амино- и алкоксигруппы, также достаточно реакционноспособны. Тот факт, что и обогащенные, и обедненные электронами олефины более реакционноспособны, чем простые алкены, снова иллюстрирует ненадежность определения реакционной способности при диполярном циклоприсоединении на основе простых соображений о распределении электронной плотности в основном состоянии.

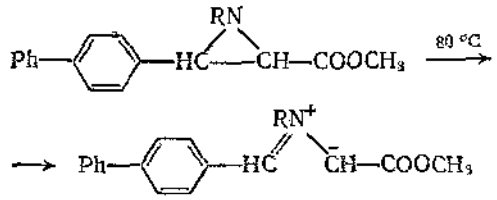
Данные по реакционной способности для ряда олефинов при взаимодействии с некоторыми типичными 1,3-диполями суммированы в табл. 6 1. Некоторые примеры синтезов, включающих 1,3-диполярное циклоприсоединение, приведены на схеме 6.4.

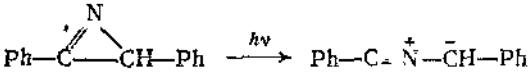
Диполярное циклоприсоединение имеет значение как метод синтеза гетероциклических соединений. Для синтеза циклопропанов и других напряженных молекул используют циклоприсоединение диазосоединений Циклические аддукты (пиразолины), содержащие группировку —N=N—, при термическом или фотохимическом разложении теряют молекулу азота. Возникающие при элиминировании молекулы азота два углеродных центра обычно соединяются с образованием трехчленного цикла. Эта реакция рассмотрена в разд 6 4 наряду с элиминированием молекулы азота из циклов других размеров

Интересная модификация 1,3-диполярного циклоприсоединения включает генерирование 1,3 диполей из устойчивых напряженных цикли-

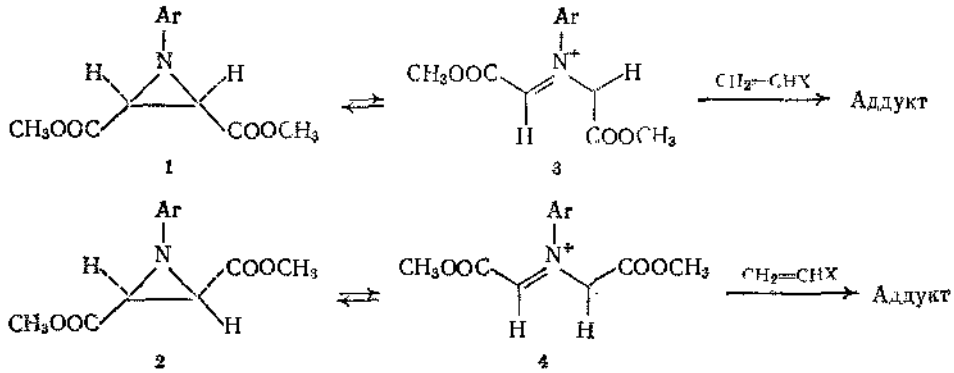
СХЕМА 6.5. ГЕНЕРИРОВАНИЕ ДИПОЛЯРНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ ИЗ МАЛЫХ ЦИКЛОВ

(1) [25*а*] 

(2) [25*б*] 

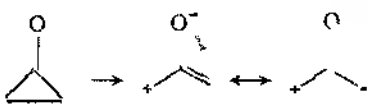
(3) [25*в*] 

ческих соединений. Например, азиридины (1) и (2) с различными диполярофилами дают аддукты, возникающие, очевидно, при реакциях 1,3-диполей (3) и (4) [24]:



Доказательством участия диполей в качестве интермедиатов является отсутствие зависимости скорости реакций от концентрации диполярофила, т. е. результат, согласующийся с тем, что скорость реакции определяет стадия раскрытия кольца. Реакция раскрытия кольца наиболее легко протекает у азиридинов, имеющих электроноакцепторный заместитель, необходимый для стабилизации карбанионного центра диполя.

Циклопропаноны также способны к реакциям циклоприсоединения различного типа. Предполагается, что в реакциях участвуют диполярные частицы, образующиеся при обратном раскрытии циклопропанового кольца [25]:

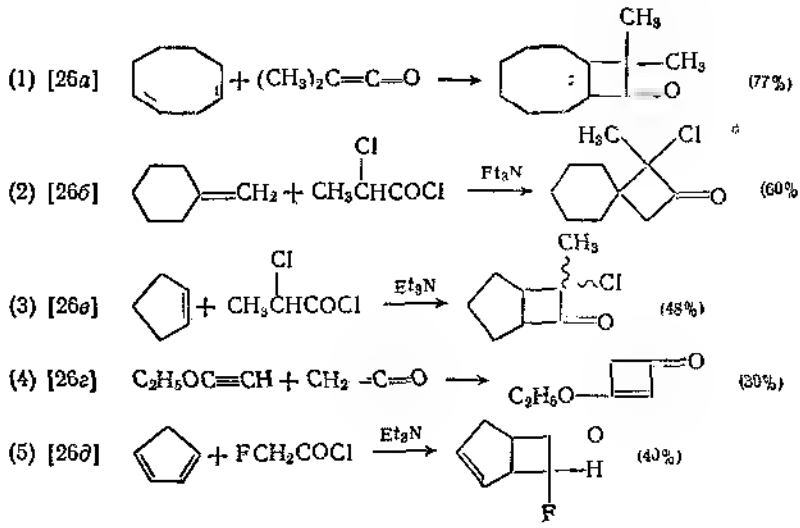


Примеры других 1,3-диполей, которые, как полагают, образуются при раскрытии напряженных циклов, приведены на схеме 6.5.

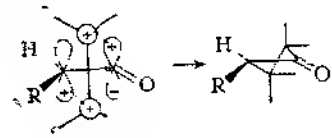
6.1.3. [2 + 2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ И ДРУГИЕ РЕАКЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЦИКЛОБУТАНАМ

К общим и синтетически полезным реакциям циклоприсоединения относится [2 + 2]-циклоприсоединение кетенов к алкенам. Эти реакции могут проходить согласованно как [$_{\pi}2_{s}$ + $_{\pi}2_{s}$]-циклоприсоединение [26]. Необходимый для переходного состояния перпендикулярный подход

СХЕМА 6.6 [2+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ КЕТЕНОВ

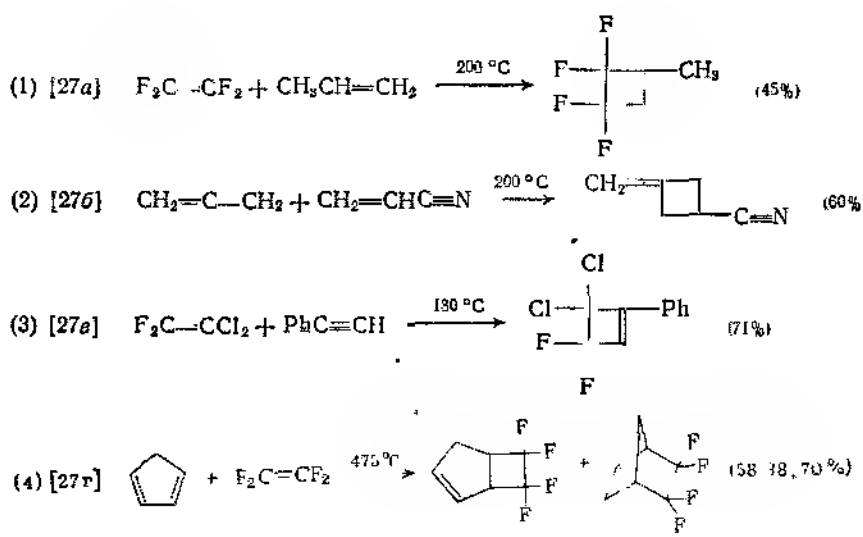


легче осуществляется в случае кетенов, чем с другими алкенами, так как у кетена отсутствуют помехи заместителя при карбонильной группе.



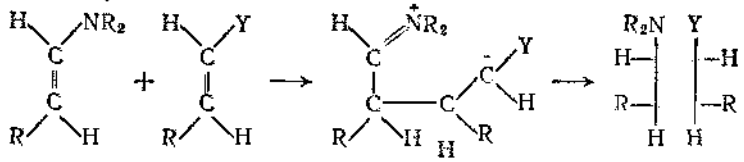
Важным фактором высокой реакционной способности кетена по отношению к [2 + 2]-циклоприсоединению является также электронный дефицит кетеновой системы, в которой имеется доступная для взаимодействия с подходящим алкеном низко расположенная π^*-орбиталь CO-группы. Реакция является довольно общим методом синтеза циклобутанонов. Некоторые примеры таких реакций даны на схеме 6.6.

СХЕМА 6.7. ОБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛОБУТАНОВ ПРИ РЕАКЦИЯХ ТЕРМИЧЕСКОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

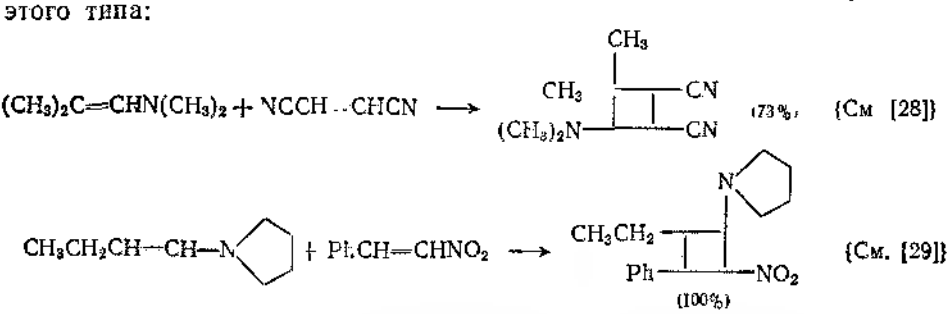


Несколько других типов соединений могут реагировать с алкенами с образованием циклобутанов, однако полагают, что эти реакции проходят скорее всего через дирадикальные интермедиаты, а не как согласованные процессы [27]. Наиболее подходящими субстратами для такого присоединения являются фторалкены и аллены. Другим реакционным компонентом могут быть алкины или алкены. Диены и другие сопряженные соединения более реакционноспособны, чем простые алкены. Некоторые примеры этого типа реакций даны на схеме 6.7.

Циклобутаны можно также получать с помощью несогласованных реакций, включающих диполярные интермедиаты. Енамины реагируют с некоторыми электронодефицитными алкенами с образованием производных циклобутана:



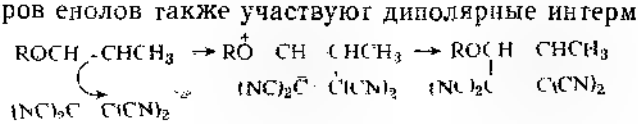
Электроподефицитная группа играет существенную роль как для инициирования реакции обогащенного электронами енамина с углерод-углеродной двойной связью, так и для стабилизации карбанионного центра в диполярном интермедиате. Ниже приведены два примера реакций этого типа:



(73%) {См. [28]}

(100%) {См. [29]}

В диполярном циклоприсоединении с участием тетрацианэтилена и простых эфиров енолов также участвуют диполярные интермедиаты [30]:

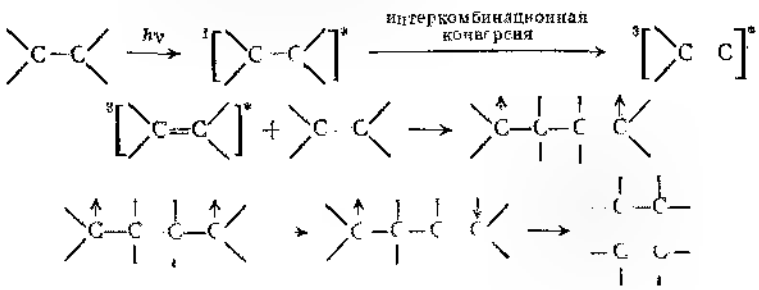


Оба адденда замещены таким образом, что разделение заряда становится энергетически допустимым. Для этой реакции характерно сохранение конфигурации винилового эфира в неполярных растворителях, однако в полярных растворителях стереоспецифичность уменьшается. Это изменение объясняют влиянием растворителя на время жизни биполярного интермедиата. В более полярных растворителях возрастает время жизни и осуществляется вращение, приводящее к потере стереоспецифичности. Другим свидетельством существования ионных интермедиатов является сильная зависимость скорости этого циклоприсоединения от полярности растворителя, в противоположность тому, что наблюдается при согласованном механизме [31].

6.2. ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

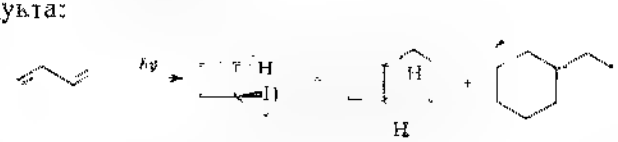
Фотохимическое и термическое циклоприсоединение — методы, часто дополняющие друг друга в отношении возможностей синтеза. Теоретической основой этой комплементарности термического и фотохимического способа проведения реакций являются принципы орбитальной симметрии, которые подробно обсуждены в гл. 10 кн. 1.

Разрешенными при фотохимическом возбуждении типами реакций, особенно полезными для синтеза, являются [2 + 2]-присоединение двух двойных углерод-углеродных связей и [2 + 2]-присоединение алкенов к карбонильным соединениям с образованием оксетанов. Известны многие примеры внутримолекулярного циклоприсоединения двух алкеновых группировок, и в настоящее время эти реакции являются важным методом синтеза четырехчленных циклов [32]. Фотохимическое [2 + 2]-циклоприсоединение не всегда оказывается согласованным процессом, *поскольку фотохимически возбужденное реакционное состояние часто* является триплетным. Промежуточный аддукт, который также является триплетным, в этом случае должен претерпевать спиновую инверсию прежде, чем циклоприсоединение завершится.

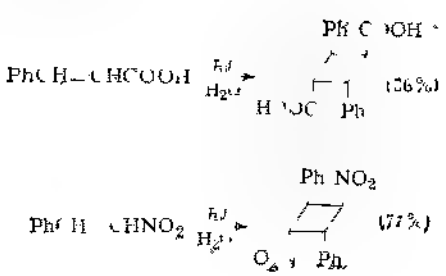


Вследствие этого фотохимическое [2 + 2]-циклоприсоединение не всегда стереоспецифично в противоположность согласованным термическим циклоприсоединениям типа реакции Дильса – Альдера. Потеря стереоспецифичности происходит в том случае, когда поворот вокруг связи в промежуточном 1,4 бирадикале осуществляется быстрее, чем замыкание цикла.

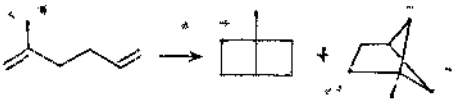
Межмолекулярное присоединение алкенов можно проводить при фотосенсибилизации ртутью или непосредственно коротковолновым источником излучения [33]. Однако препаративное использование этой реакции для простых алкенов незначительно. Фотосенсибилизация диенов достигается использованием таких соединений, как бензофенон, бутандион-2,3 и ацетофенон [34]. В этих условиях получают препаративно хорошие выходы смесей стереоизомерных димеров. Обычно наряду с главным [2 + 2]-аддуктом присутствует некоторое количество [4 + 2]-аддукта:



Фотодимеризация замещенных стиролов относится к давно исследованным фотохимическим реакциям [35]. Хороший выход димеров получают при облучении этих соединений в кристаллическом состоянии. В растворе основной реакцией становится *цис-транс*-изомеризация.



Циклоприсоединение по углерод-углеродным двойным связям может также происходить внутримолекулярно. Прямое облучение простых диенов приводит к образованию циклобутанов [38]. Процесс проходит через синглетное состояние и является согласованным. На основании правил орбитальной симметрии (см. разд. 10.1 кн. 1) можно предсказать стереохимию циклобутана. Несопряженные диены также могут подвергаться фотохимической циклизации при использовании в качестве сенсибилизаторов ртути или карбонильных соединений. Образование циклобутана из 1,4-диенов обычно оказывается неблагоприятным, так как должна образовываться очень напряженная циклическая система. Когда алкеновые единицы разделены по крайней мере двумя углеродными атомами, циклизация становится стерически более благоприятной, например [39]:



Наиболее разработанный вариант фотохимического [2 + 2]-циклоприсоединения алкенов представляют собой внутримолекулярные реакции, которые применяются для синтеза различных сложных «каркасных» скелетов. Циклизация в этих случаях ускоряется благодаря сближенности двух углерод-углеродных двойных связей. Некоторые примеры таких реакций даны на схеме 6.8.

Другим классом молекул, весьма склонных к реакциям фотохимического циклоприсоединения, являются α,β ненасыщенные карбонильные соединения. Полагают, что при фотохимическом циклоприсоединении

СХЕМА 6.8. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИЕНОВ

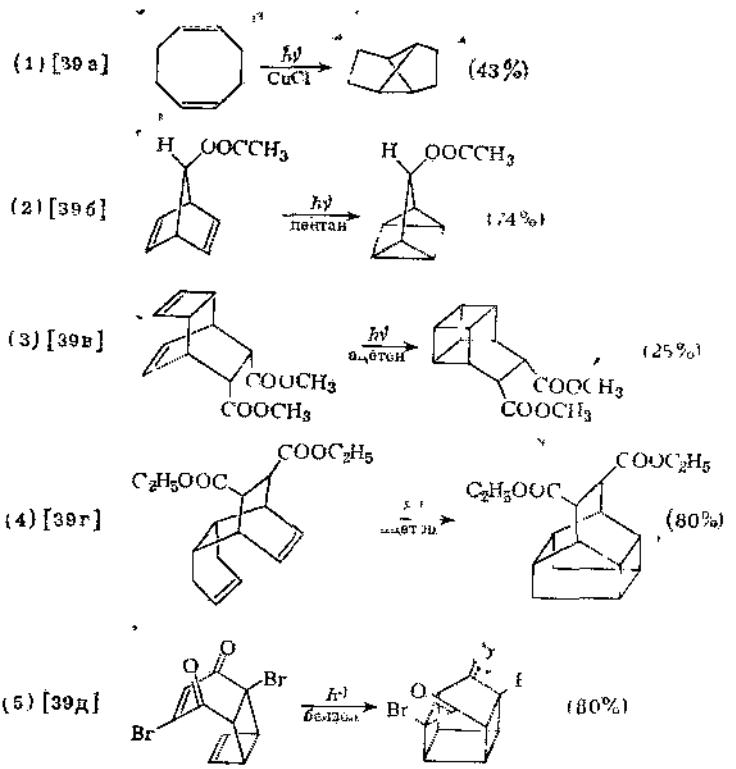
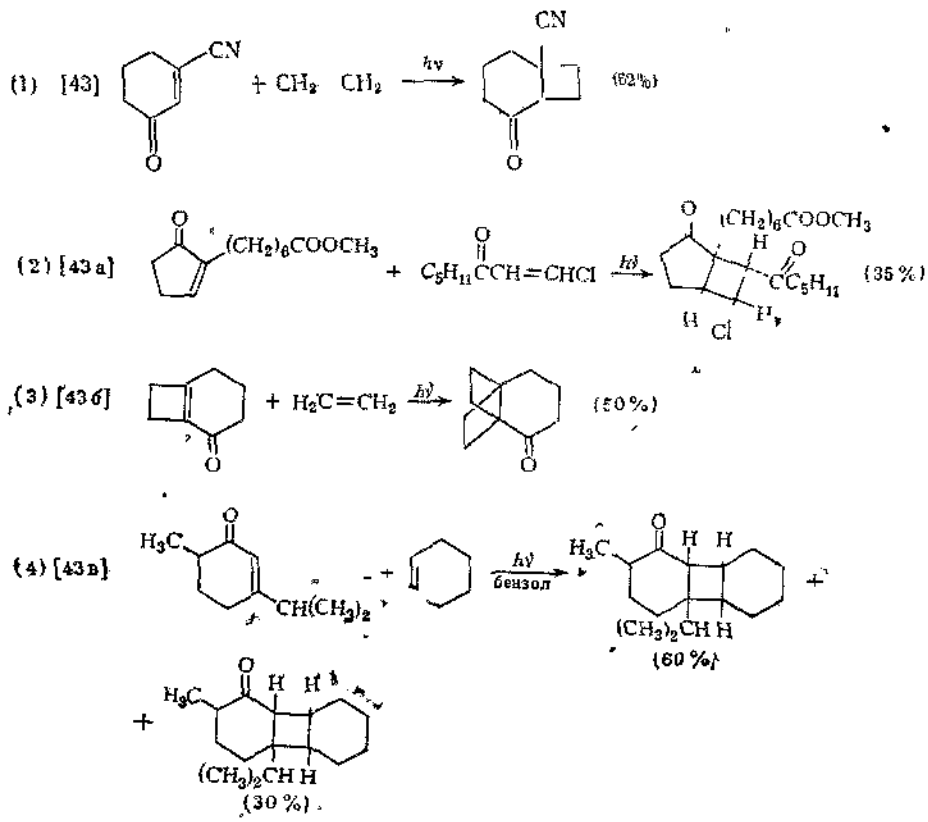
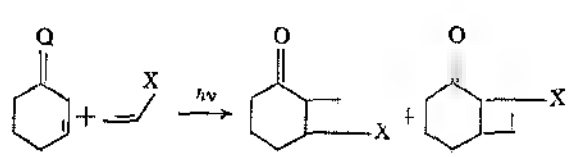


СХЕМА 6.9. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ЕНОНОВ К АЛКЕНАМ



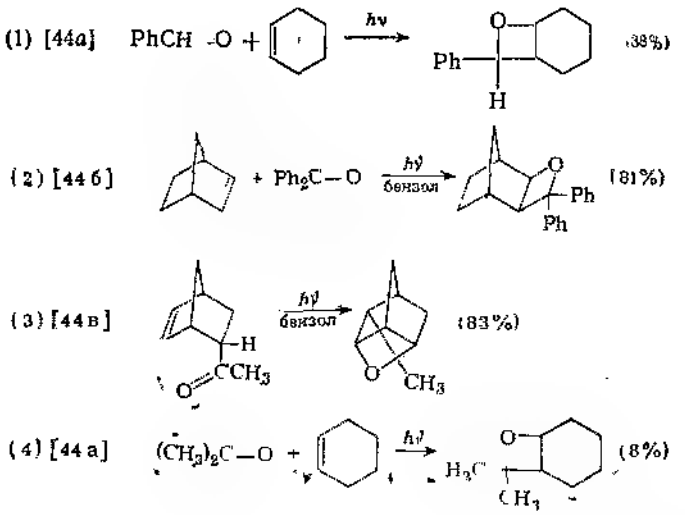
α,β-ненасыщенных кетонов в реакционном состоянии имеется $n \rightarrow \pi^*$ триплет [40]. Сохранение спина в этом случае приводит к тому, что первоначальный интермедиат является триплетным бирадикалом и относительно алкенового компонента стереоспецифичность реакции теряется [41]. Наиболее тщательно изучена реакция для циклопентенонов и циклогексенонов. Возбужденные состояния ациклических енонов и соединений с большими циклами могут дезактивироваться из-за *цис-транс*-изомеризации, что затрудняет присоединение к алкенам. В циклопентенонах и циклогексенонах такая изомеризация невозможна. Вместо алкенов в реакции присоединения можно использовать алкины [42, 43]. Несимметричные алкены могут давать два изомера:



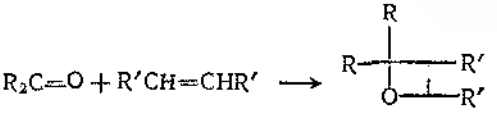
В настоящее время еще не вполне ясны факторы, определяющие региоселективность в таких реакциях. Некоторые примеры фотохимического циклоприсоединения с участием енонов и алкенов представлены на схеме 6.9.

У насыщенных и, особенно, ароматических карбонильных соединений реакция фотовозбужденного карбонильного хромофора и алкена

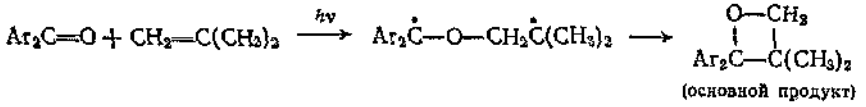
СХЕМА 6.10. ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ К АЛКЕНАМ



приводит к образованию четырехчленных циклических простых эфиров (оксетанов):



Присоединение карбонильных соединений к алкенам с образованием оксетанов часто называют *реакцией Патерно — Бюхи* [44]. Реакция стереоселективна для некоторых алифатических карбонильных соединений, но не для ароматических систем [45]. Этот результат свидетельствует о том, что в реакционном возбужденном состоянии алифатические карбонильные соединения существуют в виде синглетной частицы, а ароматические — в виде триплетной. Для ароматических кетонов обычно можно определить основной путь присоединения на основании того, что более устойчивый интермедиат образуется при формировании связи кислорода с менее замещенным атомом углерод-углеродной двойной связи:



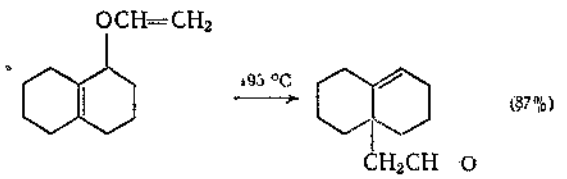
Известно большое число удачных примеров этой реакции, они сведены в таблицы в работе [44]. Наилучшие выходы получены для ароматических кетонов и альдегидов. Некоторые примеры приведены на схеме 6.10.

6.3. СИГМАТРОПНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

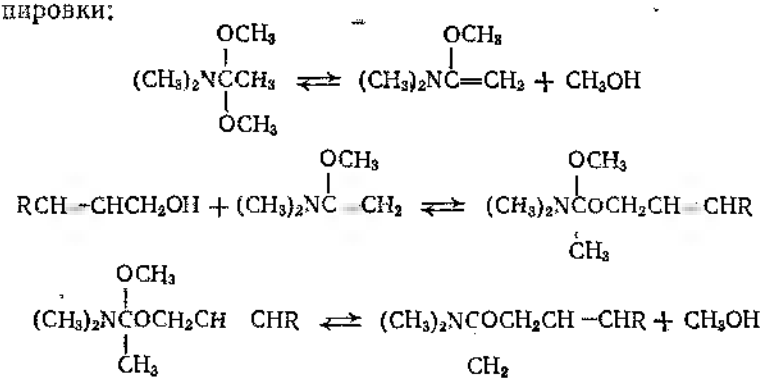
Основы механизма и терминология сигматропных перегруппировок были изложены в гл. 10 кн. 1. Сигматропным процессом, который служит наиболее полезным инструментом в синтезе, является [3,3]-сигматропная перегруппировка

Согласно принципам сохранения орбитальной симметрии эта реакция может проходить по согласованному механизму. Из этого следует, что достоинством этого процесса является возможность предсказания стереоспецифичности. Известны примеры, в которых в реагирующей системе участвуют различные комбинации атомов углерода, кислорода, азота и серы, однако синтетически наиболее важными случаями являются такие, в которых все атомы углеродные, или когда X = O.

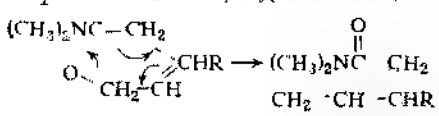
[3,3]-Сигматропная перегруппировка аллилвиниловых эфиров известна как *перегруппировка Кляйзена*. Эта реакция была хорошо изучена вначале для аллилфениловых эфиров, однако затем была обнаружена возможность ее синтетического использования в алифатических системах. Важным применением этой реакции является введение заместителей в ангулярное положение двух шестичленных циклов [46]. Введение заместителя в это положение часто необходимо при синтезе стероидов и терпенов. Группа $-CH_2CH=O$ может быть введена при термической перегруппировке винилаллиловых эфиров, например [47]:



Исходные эфиры можно получить из аллилового спирта при катализуемом ацетатом ртути винильном обмене [48]. На этой стадии процесса возникают некоторые ограничения, касающиеся присутствия других функциональных групп, поэтому были разработаны способы введения винильной группы с помощью некаталитических термических реакций обмена. В этих методах винильную группу замещают так, чтобы облегчить обмен и образование винилового эфира. Реакция аллилового спирта с диметилацеталем N,N-диметилацетамида идет при нагревании по механизму обратимого термического отщепления — присоединения. Элиминирование метанола после введения аллилового спирта генерирует винилаллиловый эфир, что обеспечивает возможность сигматропной перегруппировки:

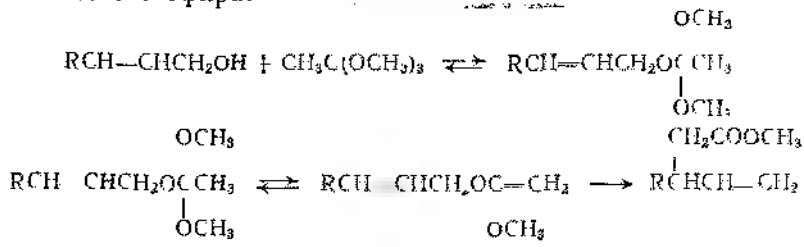


Общим результатом реакции после перегруппировки является введение по C-3 аллилового спирта остатка N,N-диметилацетамида [49]:



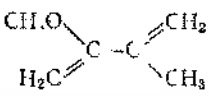
Реакцию проводят при нагревании аллилового спирта с диметилацеталем N,N-диметилацетамида или с продуктом, образующимся из него при элиминировании, т. е. с 1-диметиламино-1-метоксиэтеном, который можно получить отдельно.

Аналогичным образом, используя ортоуксусный эфир, можно ввести карбалкоксиметильную группу [50]. В результате серии реакций присоединения и отщепления возникает реакционноспособная группировка аллилвинилового эфира.

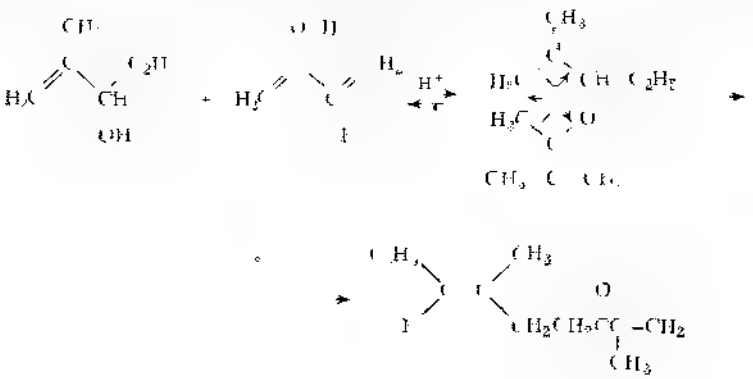


Обмен катализуется добавлением небольших количеств слабой кислоты, например пропионовой.

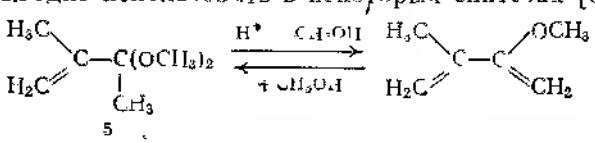
Вариант перегруппировки Кляйзена, в котором используется 3-метоксиизопрен



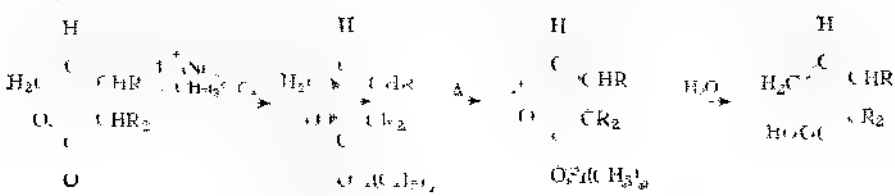
является ценным способом введения изопреновых звеньев при синтезе природных соединений. При кислотном катализе остаток аллилового спирта вступает на место метоксильной группы. Процесс можно повторить, если восстановить образующийся α,β-ненасыщенный кетон в соответствующий аллиловый спирт [51].



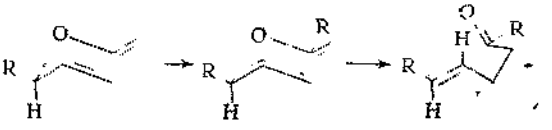
Из-за возможности взаимного превращения виниловых эфиров и кеталей кеталь (5) является синтетическим эквивалентом 2-метоксиизопрена и его выгодно использовать в некоторых синтезах [52].



Сложные эфиры аллиловых спиртов могут перегруппировываться в γ,δ-ненасыщенные карбоновые кислоты через соответствующие триметилсилильные производные енолятов эфиров [53]. Эта перегруппировка происходит очень быстро при температуре несколько выше комнатной.

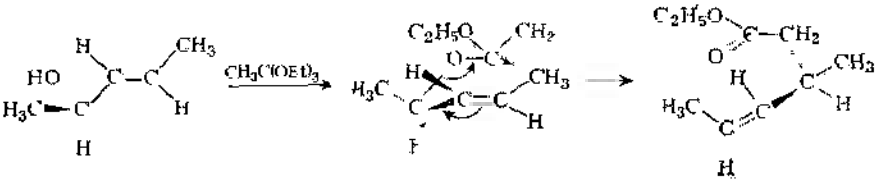


Согласованный механизм, согласно которому протекает перегруппировка Кляйзена, позволяет на основании конформационных эффектов в переходном состоянии предсказать стереохимию реакции. Предполагают, что переходное состояние обычно принимает креслообразную конформацию [54]:



Заместители при образующейся в результате перегруппировки новой двойной связи занимают преимущественно *транс*-положение из-за тенденции заместителя, находящегося в α-положении к атому кислорода, принимать в переходном состоянии экваториальную ориентацию.

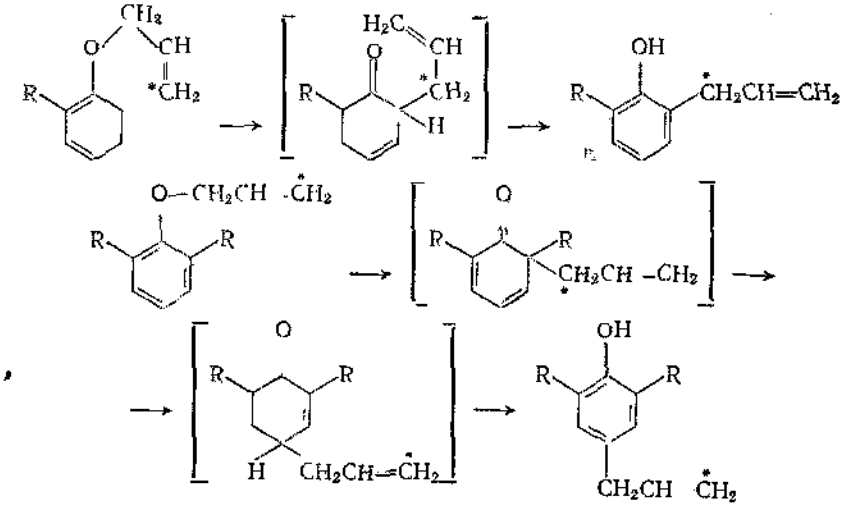
При перегруппировке Кляйзена наблюдается высокая степень асимметрической индукции [55]. При обработке оптически активного соединения (6) триэтилортоацетатом с 90%-ным оптическим выходом образуется продукт (7):



6

Конфигурация его была установлена при деструкции молекулы. Стереохимия нового хирального центра является такой, какую можно предсказать в соответствии с креслообразным переходным состоянием, имеющим квазиэкваториальное расположение заместителей.

Термическая перегруппировка аллилфениловых эфиров в *о*-аллилфенолы известна уже давно. Множество выполненных исследований механизма свидетельствует о том, что это согласованная термическая перегруппировка [56]. Когда оба *орто*-положения замещены, аллильная группа претерпевает вторичную миграцию по согласованному сигматропному механизму с образованием *пара*-замещенного фенола:

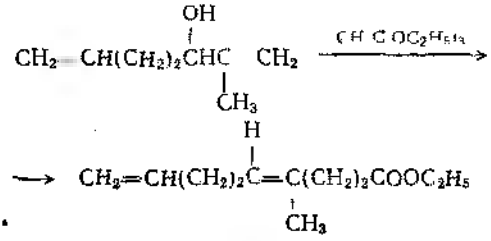


Эксперименты с помощью меченных радиоактивным углеродом соединений показывают, что, когда миграция заканчивается в *орто*-положении, атом С-1 аллильной группы исходного соединения становится ато-

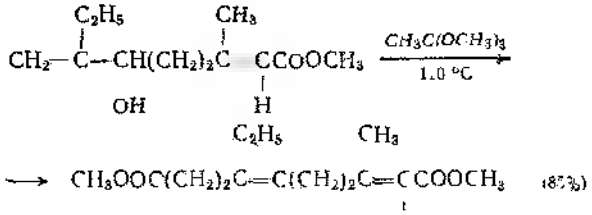
СХЕМА 6.11. ПЕРЕГРУППИРОВКИ КЛАЙЗЕНА

Алифатические соединения

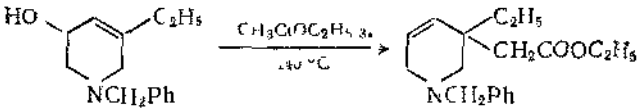
(1) [57а]



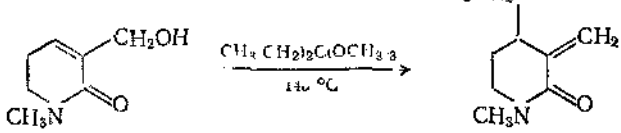
(2) [57б]



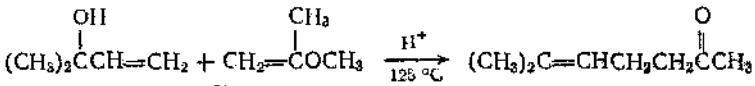
(3) [57в]



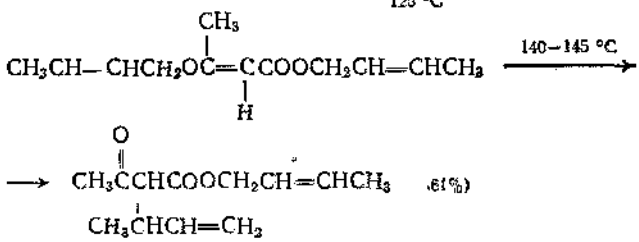
(4) [57г]



(5) [57д]

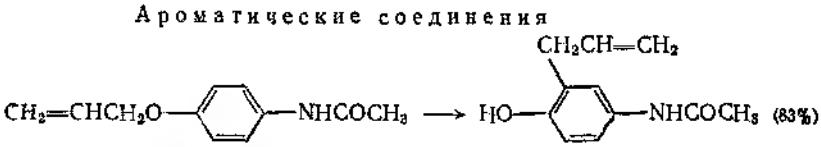


(6) [57е]

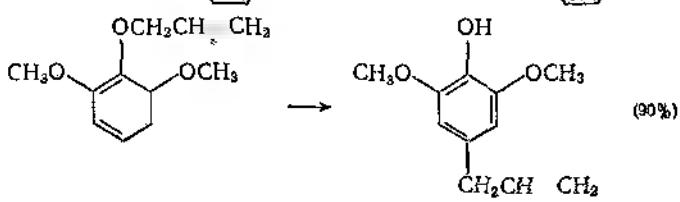


Ароматические соединения

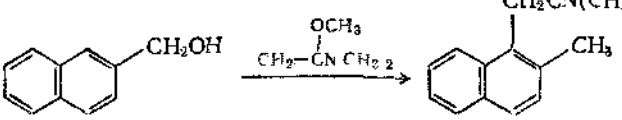
(7) [57ж]



(8) [57з]

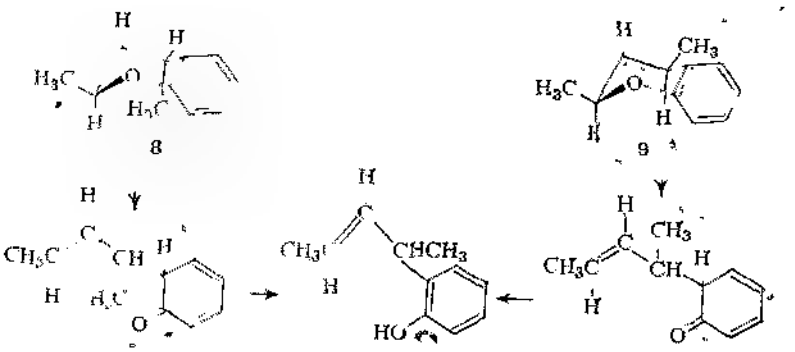


(9) [57и]



мом С-3 продукта. Из приведенного механизма видно, что если в результате перегруппировки образуется *пара*-замещенный продукт, то происходят два подобных превращения мигрирующей группы. В результате атом С-3 исходного соединения занимает положение 3 и в конечном продукте.

Была также исследована стереохимия перегруппировки Кляйзена аллилфениловых эфиров [57]. Новая двойная связь оказывается главным образом *транс*-типа независимо от того, образуется она из *цис*- или *транс*-предшественника. Эти результаты согласуются с существованием циклического переходного состояния, имеющего форму кресла. Для двух реагирующих изомерных соединений предпочтительная геометрия переходных состояний будет (8) и (9), соответственно. Оба приводят к *транс* конфигурации по двойной связи в продукте из за преимущественной псевдоэкваториальной ориентации метильной группы:

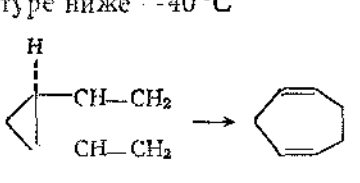


Некоторые примеры [3,3]-сигматропных перегруппировок для алифатических и ароматических систем приведены на схеме 6.11.

Перегруппировку 1,5 диенов по схеме [3,3]-сигматропной реакции называют *перегруппировкой Коупа* [58, 59]. Эта реакция рассмотрена в разд. 10.2 кн. 1, где особенно обращалось внимание на вырожденные перегруппировки, в результате которых реагент и продукт структурно идентичны. Отсутствие зависимости скорости реакции от полярности растворителя и параметры активации согласуются с выводом, что реакция проходит по согласованному мономолекулярному механизму [60]:

Обычно считают, что геометрия переходного состояния напоминает конформацию кресла циклогексана, хотя можно допустить существование конформации ванны для тех случаев, когда структурные особенности не допускают конформации кресла [61].

На скорость реакции оказывают влияние энергии исходных соединений, поэтому напряженные соединения реагируют при значительно более низких температурах, чем ненапряженные. Это иллюстрируется на примере 1,2 дивинильных производных циклопропана, циклобутана и циклопентана. *цис*-Дивинилциклопропан перегруппировывается в циклогептадиен при температуре ниже −40 °С



а *цис*-дивинилциклобутан при 120 °С образует циклооктадиен-1,4 с выходом 91% [62, 63] *транс* Изомер, в котором невозможно создание необходимого для согласованной перегруппировки циклического переходного состояния, не перегруппировывается ниже 240 С, но при этой температуре осуществляется другой путь разложения. При 220 °С *цис* дивинилциклопентан находится в равновесии с *цис,цис*-нонадиеном-1,5, однако из этих двух веществ циклопентановое соединение более устойчиво и поэтому превращение происходит только на 5% [64].

Перегруппировка Коупа обычно представляет собой обратимый процесс, *в результате которого не изменяется число* простых и двойных связей, поэтому в первом приближении общая энергия связей оказывается неизменной. Положение конечного равновесия определяется относительной устойчивостью исходных соединений и возможных продуктов, поэтому для циклических соединений основным фактором, определяющим положение равновесия, является относительное напряжение. В случае ациклических соединений соотношение продуктов в равновесии *благоприятно для сопряженных систем и внутренних углерод-углеродных* двойных связей по сравнению с терминальными.

Если при С-3 дан ной системы присутствует гидроксильный заместитель, продуктом перегруппировки Коупа оказывается енол, который, конечно, превращается в карбонильное соединение Движущая сила этой реакции, названной *окси перегруппировкой Коупа*, образование карбонильной группы [65] Реакция нашла некоторое применение в синтезе циклов средней величины, например [66]:

6.4. МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕРМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Термин *циклореверсия* * означает распад цикла и применим к реакциям, которые обратны циклоприсоединению и приводят к образованию двух или более молекул из исходного циклического соединения. Некоторые реакции этого типа являются согласованными, другие протекают по ступенчатому механизму. Несогласованно проходящие процессы рассматриваются здесь по тем соображениям, что результат таких превращений часто близко напоминает то, что происходит в реакциях с согласованным механизмом. Ряд синтетически важных реакций элиминирования, проходящих по согласованному механизму через циклическое переходное состояние, рассмотрен в разд. 6.4.2.

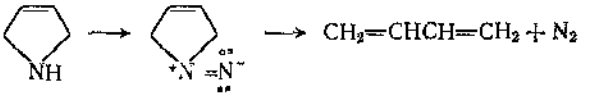
6.4.1. ЦИКЛОРЕВЕРСИЯ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Циклореверсия — процесс, обратный циклоприсоединению — проходит таким же путем, что и прямая реакция, поэтому рассуждения о стереохимии и орбитальной симметрии, описывающие согласованные циклоприсоединения, одинаково применимы и к реакциям циклореверсии. Число детально исследованных реакций такого типа невелико, однако показано, что эти реакции управляются орбитальной симметрией Принципы сохранения орбитальной симметрии определяют, какие процессы могут протекать согласованно, и какие стереохимические ограничения

* Это название отвечающее английскому *cycloreversion* (или децикализация), нам представляется полезным ввести для реакций, обратных циклоприсоединению. — *Прим. ред.*

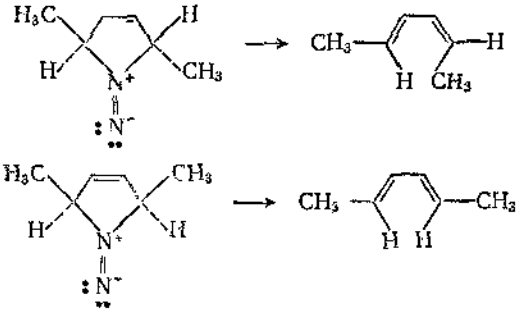
накладываются при согласованном механизме. Мы сначала обсудим некоторые реакции, которые должны проходить по согласованному механизму, а затем обратимся к процессам элиминирования, в которых участвуют дискретные интермедиаты.

Хорошим примером согласованного процесса элиминирования является реакция, происходящая при обработке Δ^3-пирролина N-нитрогидроксиламином. Интермедиат (10) способен к элиминированию молекулы азота. Показано, что реакция полностью стереоспецифична [67].



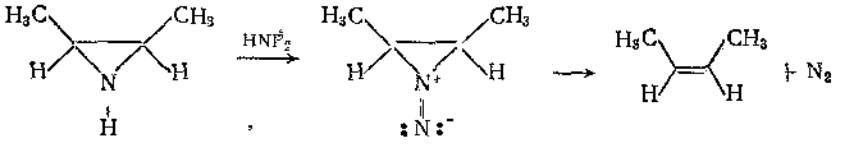
(10)

Заместители при C-2 и C-5 при переходе к продукту поворачиваются в противоположных направлениях (дисротаторное движение):

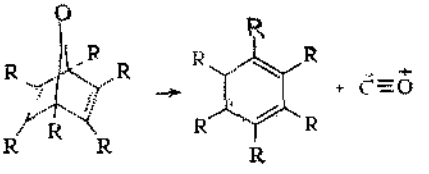


Такая стереохимия реакции согласуется с предсказаниями, основанными на принципе сохранения орбитальной симметрии.

Азиридины при обработке дифторамином дезаминируются с образованием алкенов по механизму, который, согласно принципам сохранения орбитальной симметрии, не должен быть согласованным [68]. Тем не менее, наблюдаемая реакция приводит к образованию *цис-* и *транс*-бутенов-2 из соответствующих *цис-* и *транс*-2,3-диметилазиридинов, т. е. оказывается стереоспецифичной.

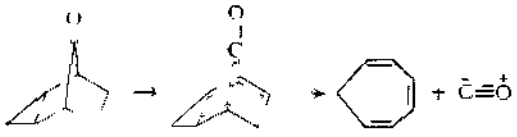


Элиминирование оксида углерода от циклических кетонов является довольно общим процессом. Для насыщенных систем реакция осуществляется фотохимически, механизм этого процесса рассмотрен в разд. 11.3, кн. 1. Легкое термическое отщепление происходит только в молекулах, имеющих определенные структурные особенности. Элиминирование оксида углерода из бицикло[2.2.1]гептадиенонов-7 может происходить по согласованному механизму. И действительно, образование бицикло[2.2.1]гептадиенонов-7 обычно сопровождается самопроизвольным элиминированием молекулы CO:



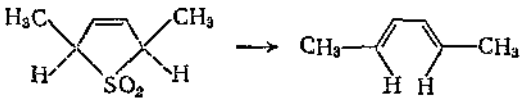
Наиболее общим путем к таким циклическим системам оказывается взаимодействие по Дильсу — Альдеру замещенных циклопентадиенонов с ацетиленом. Данная реакция находит некоторое применение для синтеза полизамещенных бензольных циклов [69]*. Для элиминирования CO из родственных систем, которые непосредственно не могут образовывать ароматические циклы, необходимы повышенные температуры. Наиболее изучено превращение бицикло[2.2.1]гептен-2-онов-7 в циклогексадиены [70]. В этом примере легкость элиминирования определяет природа заместителей циклической системы; необходимые для реакции температуры часто оказываются выше 100—150 °C. Хотя эта реакция также может проходить как согласованный процесс, энергия переходного состояния значительно выше. Высокая реакционная способность бицикло[2.2.1]гептадиенонов-7, вероятно, отражает стабилизацию *переходного состояния благодаря выгодности образующегося цикла.*

Исключительно легкое элиминирование CO происходит также из структуры (11), в которой переходное состояние может стабилизоваться гомоароматичностью:

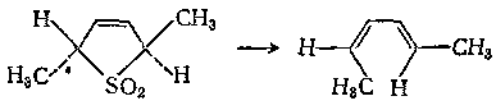


11

Легко происходит элиминирование серы в различных состояниях окисления из гетероциклических молекул, эти реакции изучались с точки зрения механизма и синтетической применимости. Сульфолен (12) при 100—150 °C распадается на диоксид серы и *транс,транс*-гексадиен-2,4 из (13) соответственно образуется *цис,транс*-гексадиен-2,4:



12

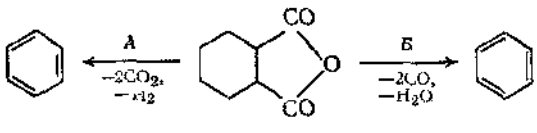


13

Расщепление является стереоспецифическим и включает дисротаторное движение заместителей при C-2 и C-5, аналогичное описанному ранее *при разложении пирролина* [71].

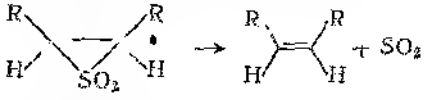
Еще легче отщепляется диоксид серы от 1,1-диоксидов тиирана (эписульфоны). Например, разложение 1,1-диоксида *цис*-2,3-диметилтиирана при 60 °C приводит к стереоспецифическому образованию *цис*-бу-

* Источником ароматических углеводородов могут служить также аддукты, полученные из диенов и малеинового ангидрида. Их превращение в арены осуществляют *либо декарбоксилированием и дегидрированием (путь А), либо декарбонилированием* и дегидратацией (путь Б) [см. обзор. *Скварченко Б. Р.* — Усп. химии, 1963, т. 32, № 11, с. 1297—1339].



Реакция типа Б впервые осуществлена в 1953 г. [см. *Левина Р. Я., Скварченко В. Р., Костин В. Н., Китаева Н. С.* — ДАН СССР, 1953, т. 91, № 1, с. 95.] *Прим. ред.*

тена-2 [72]. Аналогично образуется *цис*-стильбен из 1,1 диоксида *цис*-2,3-дифенилтиирана [73]:

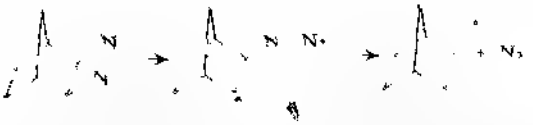


Как и при дезаминировании азиридина, правила орбитальной симметрии запрещают согласованный процесс разложения, однако в исследованных до сих пор случаях обнаружена стереоспецифичность.

Из процессов элиминирования малых молекул из циклов наиболее подробно изучено элиминирование молекулы азота из циклических азосоединений. Эта реакция нашла применение, особенно для синтеза напряженных циклических систем. В большинстве случаев элиминирование азота из циклических азосоединений проводят фотохимически или термически. Поскольку обычно эта реакция не протекает по согласованному механизму, а включает по крайней мере один интермедиат, сначала рассмотрим некоторые примеры, в которых возможно согласованное термическое элиминирование. Затем продолжим рассмотрение механизма и синтетических аспектов для более общих случаев.

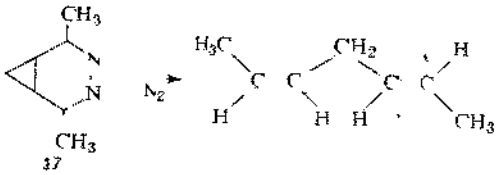
Интересной иллюстрацией применения принципов орбитальной симметрии к циклореверсии и к циклоприсоединению является сильно различающаяся устойчивость азосоединений (14) и (15).

Соединение (14) распадается с образованием норборнена и молекулы азота только при температуре выше 100 °С, в то время как соединение (15) разлагается сразу после образования даже при −78 °С [74], хотя оно является менее напряженным, чем (14). Причиной такого различия является то, что согласованное элиминирование (14) должно было бы проходить по высоко эндотермическому [2 + 2]-пути. Для соединения (15) элиминирование может происходить по согласованной [4 + 2]-циклореверсии. Температурный интервал, при котором происходит распад соединения (14), довольно типичен для напряженных азосоединений, и элиминирование вероятно протекает по несогласованному бирадикальному механизму.

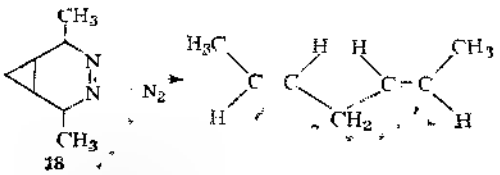


Так как разрыв C—N-связи должен происходить без компенсации за счет образования углерод-углеродной двойной связи, энергия активации оказывается гораздо выше, чем при согласованном процессе. По согласованному механизму происходит также распад азосоединения (16) [75]. Здесь элиминирование молекулы азота связано с участием электронов циклопропанового кольца в плавном перераспределении электронов. Из этого азосоединения молекула азота элиминируется уже при комнатной температуре:

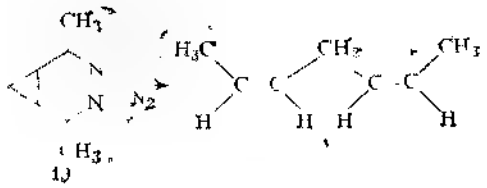
Другое подтверждение возможности согласованного механизма в присутствии циклопропанового цикла получено при исследовании стереохимии элиминирования молекулы азота из соединений (17—19) [76]:



17



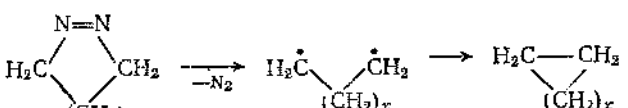
18



19

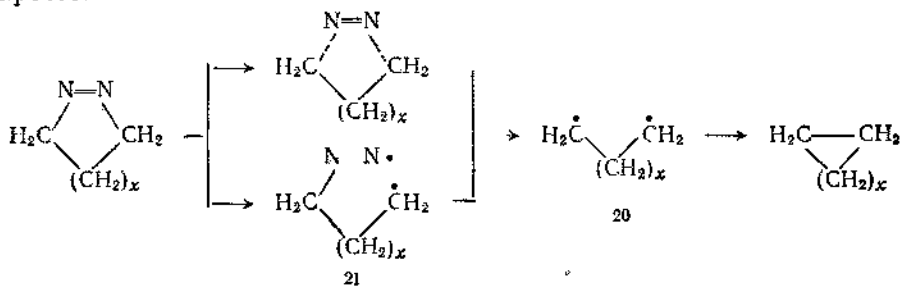
В каждом случае реакция является высоко стереоспецифичной, а образующийся диен оказывается таким, который ожидается в результате согласованной реакции. Переходное состояние из-за гомоароматической природы обладает относительно низкой энергией. Данные азосоединения неустойчивы при комнатной температуре.

Хотя согласованный механизм, описанный в предыдущих разделах, возможен только для азосоединений с определенным расположением орбиталей, разложение по несогласованному механизму, происходящее при достаточно низких температурах, может быть использовано в синтетических целях. Основным продуктом разложения циклических азосоединений очень часто является углеводород, возникающий при образовании связи между двумя радикальными центрами, генерирующимися при элиминировании азота. Разложение можно проводить термически или фотохимически.

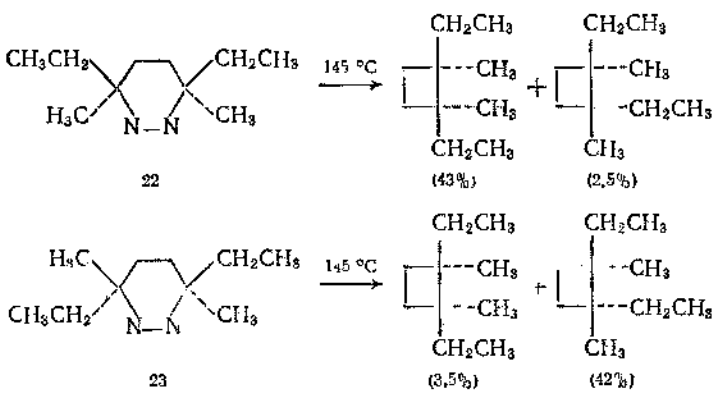


До сих пор внимание исследователей механизма этих реакций привлекает вопрос о последовательности разрыва двух C—N-связей. Если разрывы происходят одновременно, то образуется один интермедиат, бирадикал (20). Если сначала разрывается одна связь, то в энергетическом минимуме может находиться и частица (21). В настоящее время

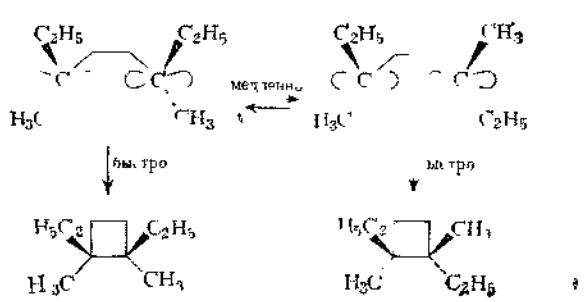
мало доказательств существования частицы (21), однако поскольку надожидать ее крайней неустойчивости, подтвердить ее существование не просто.



Определенное внимание уделялось рассмотрению стереохимии разложения циклических азосоединений. Значительная стереоспецифичность наблюдалась при разложении стереоизомерных азосоединений (22) и (23) до соответствующих циклобутанов. Из этих данных ясно, что общего интермедиата в реакции не возникает. Бирадикальный интерме-



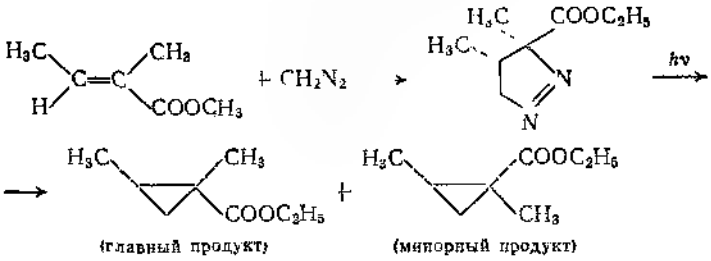
диат, который вследствие сохранения спина при выбросе молекулы азота первоначально образуется в виде синглета, вероятно может замкнуться с образованием циклобутанового цикла прежде, чем подвергается конформационным изменениям, приводящим к взаимопревращению двух бирадикалов [77]. Замыкание кольца осуществляется обычно быстрее, чем конформационное превращение синглетных 1,4-бирадикалов, генерируемых на экзоэнергетической стадии реакции, однако это не относится к 1,4-бирадикалам, обладающим минимумом энергии [78].



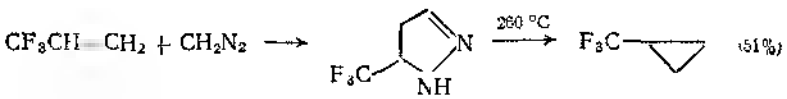
При разложении пятичленных циклических азосоединений наблюдается лишь умеренная стереоспецифичность. В некоторых случаях сте-

СХЕМА 6.12 ФОТОХИМИЧЕСКОЕ И ТЕРМИЧЕСКОЕ РАЗЛОЖЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЗОСОЕДИНЕНИЙ

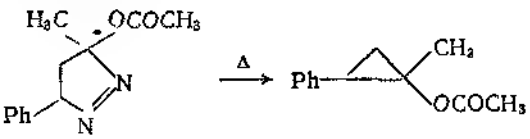
(1) [81а]



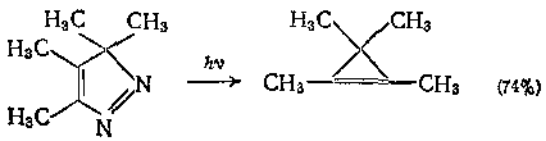
(2) [81б]



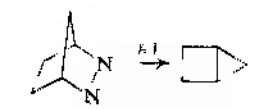
(3) [81в]



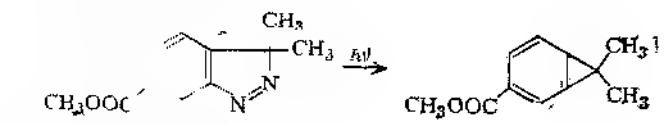
(4) [81г]



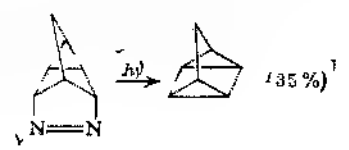
(5) [81д]



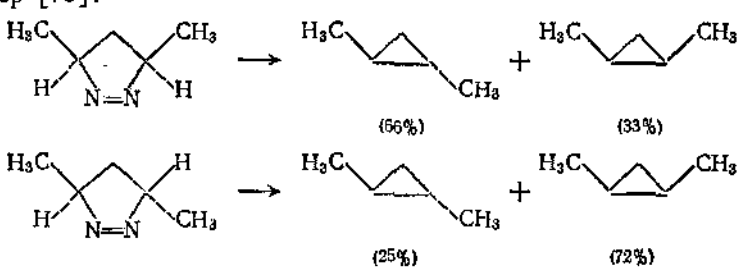
(6) [81е]



(7) [81ж]



реохимия продукта реакции обратна стереохимии исходного соединения, например [79]:

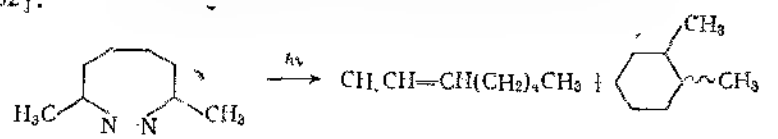


Это явление объясняют, исходя из принципов орбитальной симметрии, касающихся образования и циклизации 1,3-бирадикальных интермедиатов [80]. Однако, так как стереоспецифичность не очень высока, ясно, что орбитальная симметрия не может полностью управлять этой реакцией.

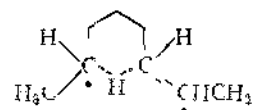
При фотолизе циклические азосоединения также элиминируют молекулу азота. Разложение можно проводить прямым путем или с применением методов фотосенсибилизации [81].

Для синтеза циклопропанов важное значение имеют пиразолины. Эти циклические системы часто получают путем присоединения диазосоединений к алкенам (см. разд. 6.1.2). Некоторые примеры термических и фотохимических процессов этого типа представлены на схеме 6.12.

При термическом разложении циклизация иногда сопровождается образованием алкенов. Например, для ациклического азосоединения (24) образование алкена является главным направлением реакции. Высокий выход алкена в этом случае объясняется внутримолекулярным диспропорционированием, происходящим через переходное состояние (25) [82]:



24 (73%) (27%)



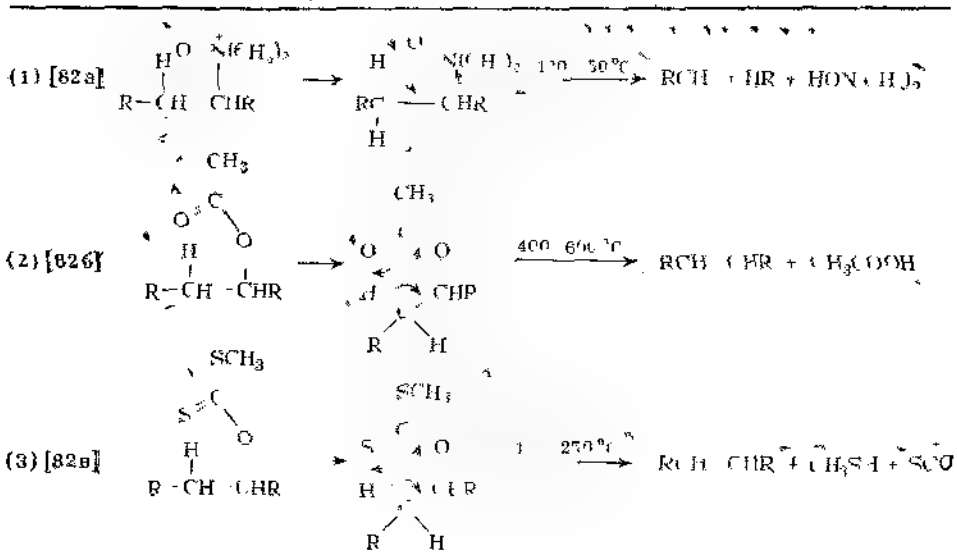
25

6.4.2. β-ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ЧЕРЕЗ ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ

Общим признаком этой важной группы реакций элиминирования является циклическое переходное состояние, через которое происходит внутримолекулярный перенос водорода. Результатом является отщепление малых молекул и образование олефина. Наиболее важные примеры этих реакций показаны на схеме 6.13.

Для этих процессов характерна также вторая общая особенность: это термические мономолекулярные процессы и для их проведения не нужны

СХЕМА 6.13. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ЧЕРЕЗ ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ



кислотные или основные катализаторы. Однако температуры, при которых эти реакции протекают с подходящими скоростями, сильно различаются.

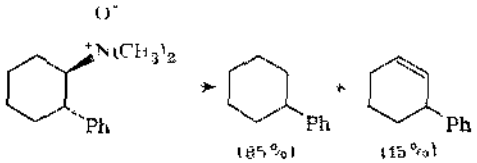
Циклическая природа переходного состояния в этих реакциях требует, чтобы элиминирование происходило по *син*-схеме. Циклическое переходное состояние, включающее только пять или шесть атомов, при элиминировании не может иметь трансоидного расположения разрывающихся связей. Из-за этого такие реакции часто называют *термическим син-элиминированием*.

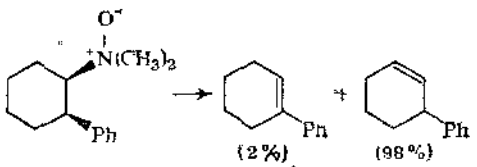
Пиролиз аминоксидов происходит в более мягких условиях, чем любые другие пиролитические реакции элиминирования, и поэтому особенно ценен, когда с помощью элиминирования нужно получить неустойчивые олефины. Для некоторых аминоксидов реакция проходит при комнатной температуре в диметилсульфоксиде [83]. Если в аминоксиде присутствует более одного β-водородного атома, обычно образуется смесь олефинов. Некоторые типичные примеры показаны на схеме 6.14.

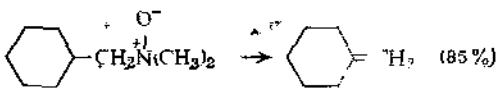
СХЕМА 6.14. ТЕРМИЧЕСКОЕ ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ЧЕРЕЗ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕРЕХОДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

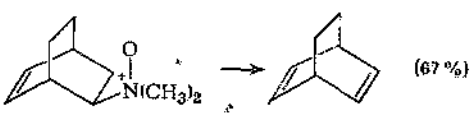
Пиролиз аминоксидов

(1) [83а] $PhCH(CH_3)-CH(O)-N(CH_3)_2 \longrightarrow PhC(CH_3)=CH_2$ (92%) + $PhCH(CH_3)CH=CH_2$ (8%)

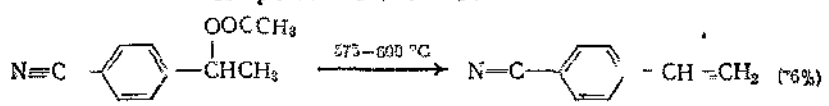
(2) [83б] 

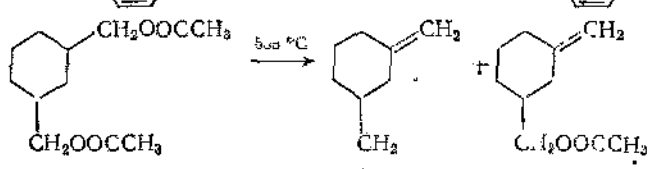
(3) [83в] 

(4) [83г] 

(5) [83д] 

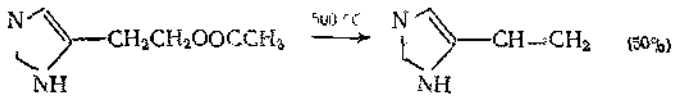
Пиролиз ацетатов

(6) [83е] 

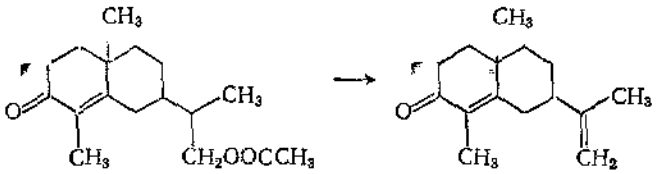
(7) [83ж] 

Продолжение схемы 6.14

(8) [83и]

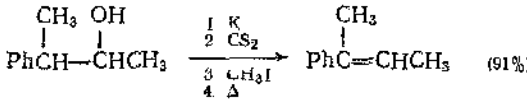


(9) [83к]

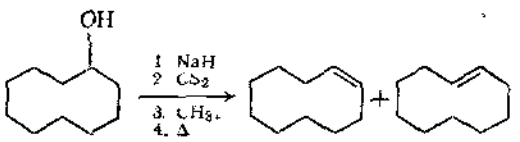


Пиролиз ксантогеновых эфиров

(10) [83л]

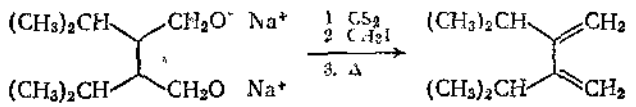


(11) [83м]

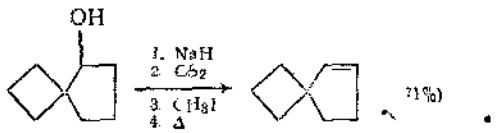


(общий выход 41%)

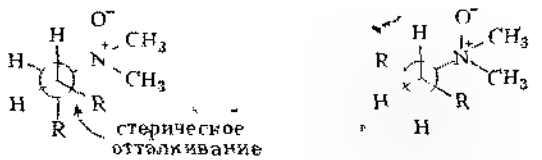
(12) [83н]



(13) [83о]



В мягких условиях реакции равновесие между алкенами не устанавливается, так что состав продуктов определяется относительной устойчивостью различных переходных состояний. Обычно образуется больше *транс*-олефина, чем *цис*-изомера, вероятно, потому, что стерическое отталкивание повышает энергию переходного состояния, приводящего к *цис*-олефину. Однако селективность невысока, поскольку для некоторых простых случаев *транс* : *цис* отношение составляет от 3 : 1 до 2 : 1.



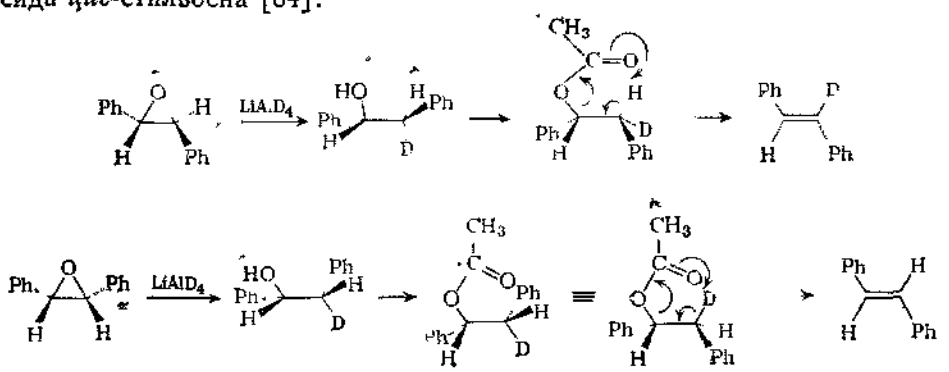
менее благоприятный

более благоприятный

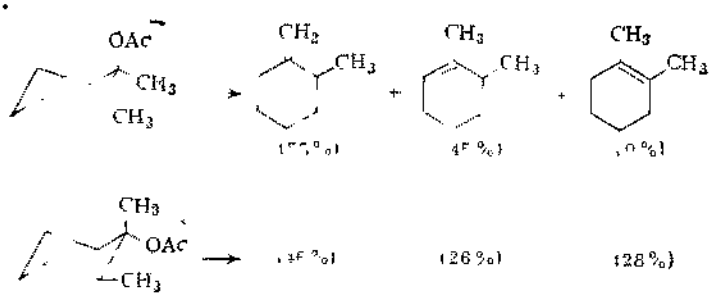
В циклических системах наиболее важными факторами, определяющими состав продукта, являются конформационные эффекты и стерические требования циклического переходного состояния. Особенно благоприятно элиминирование, приводящее к образованию олефина, сопряженного с ароматическим циклом. Полагают, что этот результат является следствием повышенной кислотности атома водорода, находящегося в α-положении к фенильной группе, а также сопряжения, возникающего в переходном состоянии. Важность этого фактора для определения состава продукта, иллюстрирует реакция (1) на схеме 6.14.

При пиролизе сложных эфиров обычно используют ацетаты. Реакции, как правило, проводят при очень высоких температурах, выше 500 °С. Таким образом, пиролиз является парофазной реакцией. В лаборатории этот процесс выполняют обычно в стеклянной трубке с наполнителем, нагреваемой небольшой печкой. Реагирующие пары проходят через горячий приемник в токе инертного газа (например, азота), создающего нужную скорость, в охлаждаемую U-образную трубку или другую систему конденсации. Аналогичные реакции проходят с эфирами высших алифатических кислот; реакцию можно проводить в жидкой фазе, если температура кипения сложного эфира достаточно высока. Однако парофазный пиролиз ацетатов в общем является наиболее употребительным.

Применение дейтериевой метки позволило доказать, что элиминирование является *син*-отщеплением. Дейтерий был введен стереоспецифично при восстановлении оксидов *цис*- и *транс* стильбена с помощью $LiAlD_4$. Продуктом последующего пиролиза сложного эфира является *транс*-стильбен из-за эффектов заслонения, возникающих в переходном состоянии. При *син*-элиминировании дейтерий сохраняется в олефине, полученном из оксида *транс*-стильбена, и отсутствует в олефине из оксида *цис*-стильбена [84]:



Как и в случае аминоксидов, при наличии более одного β водородного атома образуются смеси олефинов. Для нециклических соединений состав олефинов часто приближается к составу, предполагаемому на основе статистического распределения по числу водородных атомов каждого типа. Обычно для каждой пары изомеров более предпочтительным оказывается *транс*-олефин, чем *цис*-изомер. Для циклических систем конформационные особенности, напряжение кольца и родственные факторы обычно изменяют состав смеси, ожидаемый на основе статистических данных. Элиминирование по направлению, при котором действует *син*-механизм, оказывается значительно предпочтительнее другого направления, где этот механизм действовать не может, например [85]:



Спирты можно дегидратировать через ксантогеновые сложные эфиры при гораздо более низких температурах, чем при пиролизе аце-

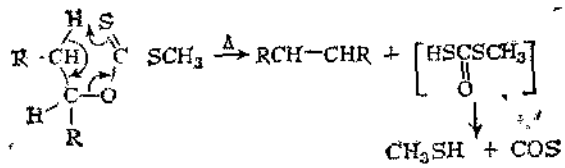
татов. Получение ксантогеновых эфиров включает взаимодействие натриевого алкоголята с сероуглеродом; образующуюся соль алкилируют метилиодидом:

$$ROH + Na \longrightarrow RO^- Na^+$$

$$RO^- Na^+ + CS_2 \longrightarrow ROCS^- Na^+$$

$$ROCS^- + CH_3I \longrightarrow ROCSCH_3$$

Элиминирование часто осуществляется просто при перегонке:



Как и для других типов термического *син*-элиминирования, в этом процессе нет интермедиатов, склонных претерпевать скелетную перегруппировку. Ксантогенатный метод нашел главное применение в тех случаях, когда катализуемая кислотой дегидратация спирта может сопровождаться скелетной перегруппировкой или образуются очень неустойчивые олефины.

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

J. I. Vollmer, K. L. Servis, J. Chem. Educ. **47**, 491 (1970).
R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, in: The Chemistry of Alkenes, S. Patai (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, pp. 739–953.

ТЕРМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

T. S. Stevens, W. E. Watts, Selected Molecular Rearrangements, Van Nostrand Reinhold, London, 1973, Chapter 8.
H. J. Hansen, in: Mechanisms of Molecular Migrations, V. 3, B. S. Thyagarajan (ed.), Wiley Interscience, New York, NY, 1971, pp. 177–236.
S. J. Rhoads, N. R. Raulins, Org. React. **22**, 1 (1975).

ТЕРМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ

W. H. Saunders, Jr., A. F. Cockerill, Mechanisms of Elimination Reactions, Wiley, New York, NY, 1973, Chapter VIII.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1 *L. W. Butz, A. W. Rytina*, Org. React. **5**, 136 (1949); *M. C. Kloetzel*, Org. React. **4**, 1 (1948); *H. L. Holmes*, Org. React. **4**, 60 (1948); *A. Wasserman*, Diels—Alder Reactions, Elsevier, New York, NY, 1965; *R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer*, in: Chemistry of Alkenes, S. Patai (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, pp. 878–928.
2 *Y. Kobuke, T. Sugimoto, J. Furukawa, T. Funeo*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 3633 (1972); *K. L. Williamson, Y.-F. L. Hsu*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7385 (1970).
3 *J. Sauer, H. Wiest*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1**, 269 (1962).
4 *K. N. Houk*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 4092 (1973).
5 *D. Craig, J. J. Shipman, R. B. Fowler*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2885 (1961).
6 *C. A. Stewart, Jr.*, J. Org. Chem. **28**, 3320 (1963).
7 *H. J. Backer*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **58**, 643 (1939).
8 *P. Yates, P. Eaton*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4436 (1960).
9 *T. Inukai, M. Kasai*, J. Org. Chem. **30**, 3567 (1965).
10 *T. Inukai, T. Kojima*, J. Org. Chem. **32**, 869, 872 (1967).
10a *M. C. Kloetzel*, Org. React. **4**, 1 (1948).
10б *L. W. Butz, A. W. Rytina*, Org. React. **5**, 136 (1949).
10в *W. M. Daniewski, C. F. Gibbs*, J. Org. Chem. **31**, 3236 (1966).
10г *J. C. Philips, M. Oku*, J. Org. Chem. **37**, 4479 (1972).

10д *W. J. Middleton, R. E. Heckert, E. L. Little, C. G. Krespan*, J. Am. Chem. Soc. 80, 2783 (1958)
10е *H. L. Holmes*, Org. React. 4, 60 (1948)
10ж *R. E. Putnam, R. J. Harder, J. E. Castle*, J. Am. Chem. Soc. 83, 391 (1961)
C. G. Krespan, B. C. McKusick, T. L. Cairns, J. Am. Chem. Soc. 83, 3428 (1961)
10з *J. D. White, M. E. Mann, H. D. Kirshenbaum, A. Mitra*, J. Org. Chem. 36, 1048 (1971)
10и *C. D. Weis*, J. Org. Chem. 28, 74 (1963)
10к *B. T. Gillis, P. E. Beck*, J. Org. Chem. 28, 3177 (1963)
10л *B. T. Gillis, J. D. Hagarty*, J. Org. Chem. 32, 330 (1967)
10м *M. P. Cava, C. K. Wilkins Jr., D. R. Dalton, K. Bessho*, J. Org. Chem. 30, 3772 (1965), *G. Kresze, R. Rebeling, R. Cramer, W. Figures, H. Pannella, G. DeVicaris, M. Grimes*, J. Am. Chem. Soc. 95, 5273 (1973)
10н *J. C. Jagt, A. M. van Leusen*, J. Org. Chem. 39, 564 (1974)
11 *M. J. S. Dewar, C. de Llano*, J. Am. Chem. Soc. 91, 789 (1969)
11а *W. K. Johnson*, J. Org. Chem. 24, 864 (1959)
11б *E. E. Smissman, J. T. Suh, M. Oxman, R. Daniels*, J. Am. Chem. Soc. 84, 1040 (1962)
11в *J. J. McGraw, I. Goodman, B. R. Baker*, J. Org. Chem. 26, 1156 (1961).
11г *E. F. Godefroi, L. H. Simanyi*, J. Org. Chem. 28, 1112 (1963).
11д *L. A. Paquette*, J. Org. Chem. 29, 3447 (1964)
11е *E. J. Corey, U. Koelliker, J. Neuffer*, J. Am. Chem. Soc. 93, 1489 (1971)
11ж *S. Ranganathan, D. Ranganathan, A. K. Mehrotra*, J. Am. Chem. Soc. 96, 5261 (1974)
11з *G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler*, J. Am. Chem. Soc. 75, 384 (1953)
11и *B. T. Gillis, P. E. Beck*, J. Org. Chem. 27, 1947 (1962)
11к *M. P. Cava, C. K. Wilkins Jr., D. R. Dalton, K. Bessho*, J. Org. Chem. 30, 3772 (1965)
12 *D. M. McKinnon, J. Y. Wong*, Can. J. Chem. 49, 3178 (1971)
13 *P. D. Bartlett, F. D. Greene*, J. Am. Chem. Soc. 76, 1088 (1954).
14 *A. Oku, Y. Ohnishi, F. Mashio*, J. Org. Chem. 37, 4264 (1972).
15 *E. Ciganek*, Tetrahedron Lett., 3321 (1967)
16 *R. S. H. Liu*, J. Am. Chem. Soc. 90, 215 (1968), *C. G. Krespan, B. C. McKusick, T. L. Cairns*, J. Am. Chem. Soc. 83, 3428 (1961)
17 *P. K. Kadaba*, Tetrahedron 25, 3053 (1969), *R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius*, Chem. Ber. 100, 2494 (1967), *P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey, G. P. Nowack*, J. Am. Chem. Soc. 87, 306 (1965)
18 *R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer*, Tetrahedron 17, 3 (1962).
19 *R. Huisgen, G. Szeimies*, Chem. Ber. 98, 1153 (1965)
20 *R. Huisgen, P. Eberhard*, Tetrahedron Lett., 4343 (1971).
21 *R. Huisgen*, J. Org. Chem. 33, 2291 (1968)
22 *R. A. Firestone*, J. Org. Chem. 33, 2285 (1968)
23 *R. Sustmann*, Tetrahedron Lett. 2717 (1971), *R. Sustmann, H. Trill*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 838 (1972), *K. N. Houk*, J. Am. Chem. Soc. 94, 8953 (1972).
23а *P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey, G. P. Nowack*, J. Am. Chem. Soc. 87, 306 (1965)
23б *R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies*, Chem. Ber. 98, 4014 (1965).
23в *J. M. Stewart, C. Carlisle, K. Kem, G. Lee*, J. Org. Chem. 35, 2040 (1970)
23г *R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl*, Chem. Ber. 101, 2568 (1968).
23д *G. Stork, J. E. McMurry*, J. Am. Chem. Soc. 89, 5461 (1967).
24 *R. Huisgen, H. Mayer*, J. Am. Chem. Soc. 93, 1777 (1971)
25 *N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling, W. B. Hammond*, J. Am. Chem. Soc. 91, 2283 (1969), *S. S. Edelson, N. J. Turro*, J. Am. Chem. Soc. 92, 2770 (1970), *N. J. Turro*, Acc. Chem. Res. 2, 25 (1969)
25а *H. W. Heine, R. Peavy, A. J. Durbetaki*, J. Org. Chem. 31, 3924 (1966).
25б *P. B. Woller, N. H. Cromwell*, J. Org. Chem. 35, 888 (1970)
25в *A. Padwa, M. Dharan, J. Smolanoff, S. I. Wetmore Jr.*, J. Am. Chem. Soc. 95, 1945, 1954 (1973)
26 *R. B. Woodward, R. Hoffmann*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 781 (1969).
26а *A. P. Krapcho, J. H. Lesser*, J. Org. Chem. 31, 2030 (1966)
26б *W. T. Brady, A. D. Patel*, J. Org. Chem. 38, 4106 (1973)
26в *W. T. Brady, R. Roe Jr., E. F. Hoff, F. H. Parry, III*, J. Am. Chem. Soc. 92, 146 (1970)
26г *H. H. Wasserman, J. U. Piper, E. V. Dehmlow*, J. Org. Chem. 38, 1451 (1973).
26д *W. T. Brady, F. F. Hoff Jr.*, J. Org. Chem. 35, 3733 (1970)
27 *J. D. Roberts, C. M. Sharts*, Org. React. 12, 1 (1962), *P. D. Bartlett*, Q. Rev. Chem. Soc. 24, 473 (1970)
27а *D. D. Coffman, P. L. Barrick, R. D. Cramer, M. S. Raasch*, J. Am. Chem. Soc. 71, 490 (1949)
27б *H. N. Cripps, J. K. Williams, W. H. Sharkey*, J. Am. Chem. Soc. 81, 2723 (1959)
27в *J. D. Roberts, G. B. Kline, H. E. Simmons, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. 75, 4765 (1953).

27e *I. I. Drysdale, W W Gilbert, H K. Sinclair, W. H. Sharkey*, J. Am. Chem Soc 3672 (1958).
28 *K C. Brannock, A Bell, R D. Burpitt, C. A Kelly*, J. Org. Chem. 29, 80: (19
29. *M. E. Kuehne, L Foley*, J Org Chem 30, 4280 (1965)
30. *R. Huisgen, G. Steiner*, J. Am Chem. Soc. 95, 5054 (1973).
31. *G. Steiner, R Huisgen*, J Am Chem Soc 95, 5056 (1973).
32. *P. de Mayo*, Acc. Chem. Res. 4, 41 (1971).
33. *H. Yamazaki, R J Cvetanović*, J Am. Chem Soc. 91, 520 (1969).
34 *G. S Hammond, N J Turro, R S. H. Liu*, J Org. Chem. 28, 3297 (1963).
35 *A Mustafa*, Chem. Rev 51, 1 (1952).
36. *D. G Farnum, A. J Mostashari*, Org Photochem. Synth 1, 103 (1971).
37. *D. G Farnum, A. J. Mostashari*, Org Photochem Synth 1, 79 (1971).
38 *R. Srinivasan*, J. Am Chem Soc 84, 4141 (1962); 90, 4498 (1968).
39. *J Meinwald, G. W. Smith*, J. Am. Chem Soc. 89, 4923 (1967); *R. Srinivas K. H Carlough*, J Am Chem Soc. 89, 4932 (1967)
39a *P. Srinivasan*, Org Photochem Synth 1, 101 (1971); J. Am Chem. Soc. 86, 3 (1964).
39b *P. G Gassman, D. S. Patton*, J Am Chem Soc. 90, 7276 (1968).
39c *W. G. Dauben, C. H. Schallhorn, D. L. Whalen*, J. Am. Chem Soc. 93, 1446 (197
39d *B M. Jacobson*, J Am Chem Soc. 95, 2579 (1973).
39e *J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit*, J Am. Chem. Soc. 88, 1328 (1966).
40 *P. E. Eaton*, Acc Chem Res. 1, 50 (1968).
41 *E. J. Corey, J. D. Bass, R. Le Mahieu, R. B. Mitra*, J Am. Chem, Soc. 86, 5 (1964).
42 *R. L. Cargill, T. Y. King, A. B. Sears, M. R. Willcott*, J Org Chem. 36, 1423 (197
43 *W C. Agosta, W. W. Lowrance, Jr*, J Org. Chem. 35, 3851 (1970).
43a *I. F. Bagli, T. Bogri*, J Org. Chem 37, 2132 (1972).
43b *P. E Eaton, K Nyi*, J Am. Chem. Soc. 93, 2786 (1971).
43c *P Singh*, J. Org Chem 36, 3334 (1971).
44. *D R Arnold*, Adv. Photochem. 6, 301 (1968).
44a *J S Bradshaw*, J. Org. Chem. 31, 237 (1966).
44b *D R. Arnold, A H. Glick, V. Y. Abraitys*, Org Photochem. Synth 1, 51 (1971).
44c *R. R. Sauers, W. Schinski, B. Sickles*, Org. Photochem Synth., 1, 76 (1971).
45. *N. C. Yang, W. Eisenhardt*, J. Am. Chem. Soc. 93, 1277 (1971); *D. R. Arnol R L. Hinman, A H Glick*, Tetrahedron Lett., 1425 (1964); *N. J. Turro, P. A. Wriea* J. Am Chem Soc. 90, 6863 (1968); *J. A. Barltrop, H. A. J. Carless*, J. Am. Che Soc 94, 8761 (1972)
46 *W. G Dauben, T. J. Dietsche*, J. Org. Chem. 37, 1212 (1972).
47 *A W Burgstahler, I. C. Nordin*, J Am Chem. Soc. 83, 198 (1961).
48 *W. H Watanabe, L. E. Conlon*, J. Am Chem. Soc. 79, 2229 (1957).
49 *A E. Wick, D Felix, K. Steen, A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta 47, 2425 (1964 *D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, A. Eschenmoser*, Halv. Chim. Acta 5 1030 (1969).
50 *W. S Johnson, L. Werthemann, W R. Bartlett, T J. Brocksom, T. Li, D. J. Faulk ner, M R Petersen*, J Am Chem Soc 92, 741 (1970).
51 *D. J Faulkner, M. R. Petersen*, Tetrahedron Lett., 3243 (1969); J Am. Chem. So 95, 553 (1973).
52 *W S Johnson, T. J. Brocksom, P Loew, D H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold T Li, D. J Faulkner*, J Am Chem. Soc 92, 4463 (1970).
53 *R E. Ireland, R H. Mueller, A. K. Willard*, J Am Chem Soc. 98, 2868 (1976).
54 *W von E Doering, W. R. Roth*, Tetrahedron 18, 67 (1962).
55 *R K. Hill, R Soman, S Sawada*, J Org. Chem 37, 3737 (1972).
56 *S J Rhoads*, in Molecular Rearrangements, V. 1, P de Mayo (ed), Interscience New York, NY, 1963, pp 655—684.
57. *H L. Goering, W. J Kimoto*, J. Am Chem Soc 87, 1748 (1965); *E. N Marvell, J L. Stephenson*, J Org J. Am Chem. Soc. 87, 1267 (1965).
57a *R. J Trust, R E Ireland*, Org. Synth. 53, 116 (1973).
57b *C A Henrick, R Schaub, J. B Siddall*, J Am Chem Soc 94, 5374 (1972).
57c *F. E Ziegler, G B. Bennett*, J Am. Chem. Soc. 95, 7458 (1973)
57d *J. J Plattner, R D Glass, H. Rapoport*, J Am Chem. Soc. 94, 8614 (1972).
57e *G Saucy, R. Marbet*, Helv Chim. Acta 50, 2091 (1967).
57f *J W. Ralls, R E Lundin, G F. Bailey*, J Org Chem 28, 3521 (1963).
57g *J. H Burkhalter, F H. Tendick, E. M Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, A. L. Rawlins*, J Am Chem. Soc 70, 1363 (1948).
57h *I A Pearl* J Am. Chem. Soc 70, 1746 (1948)
57i *D Felix, K Gschwend Steen, A. E Wick, A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta 52, 1030 (1969).
58 *A Jefferson F Scheinmann*, Q Rev. Chem Soc 22, 391 (1968).
59 *S J. Rhoads*, in Molecular Rearrangements, V. 1, P de Mayo (ed), Interscience, New York, NY, 1963, pp 684—696, *S. J. Rhoads, N R Raulins*, Org React 22, 1 (1975)
60 *H M Frey, R Walsh* Chem Rev 69, 103 (1969).

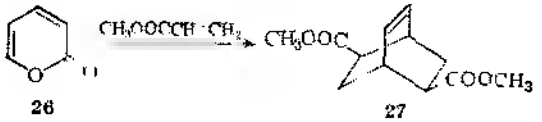
61 *R. P. Lutz, S. Bernal, R. J. Boggio, R. O. Harris, M. W. McNicholas,* J. Am. Chem. Soc. 93, 3985 (1971).
62 *W. von E. Doering, W. R. Roth,* Tetrahedron 19, 715 (1963).
63 *E. Vogel,* Justus Liebigs Ann. Chem. 615, 1 (1958), *G. S. Hammond, C. DeBoer,* J. Am. Chem. Soc. 86, 899 (1964).
64 *E. Vogel, W. Grimme, E. Dinne,* Angew. Chem. 75, 1103 (1963).
65. *A. Viola, E. J. Iorio, K. K. Chen, G. M. Glover, U. Nayak, P. J. Kocienski,* J. Am. Chem. Soc. 89, 3462 (1967).
66 *E. N. Marvell, W. Whalley,* Tetrahedron Lett., 509 (1970).
67 *D. M. Lemal, S. D. McGregor,* J. Am. Chem. Soc. 88, 1335 (1966).
68 *J. P. Freeman, W. H. Graham,* J. Am. Chem. Soc. 89, 1761 (1967).
69 *M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, E. I. Becker,* Chem. Rev. 65, 261 (1965).
70 *B. Halton, M. A. Battiste, R. Rehberg, C. L. Deyrup, M. E. Brennan,* J. Am. Chem. Soc. 89, 5964 (1967), *S. C. Clarke, B. L. Johnson,* Tetrahedron 27, 3555 (1971).
71. *W. L. Mock,* J. Am. Chem. Soc. 88, 2857 (1966), *S. D. McGregor, D. M. Lemal,* J. Am. Chem. Soc. 88, 2858 (1966).
72 *N. P. Neureiter,* J. Am. Chem. Soc. 88, 558 (1966).
73 *N. Tokura, T. Nagai, S. Matsumura,* J. Org. Chem. 31, 349 (1966).
74. *N. Rieber, J. Alberts, J. A. Lipsky, D. M. Lemal,* J. Am. Chem. Soc. 91, 5668 (1969).
75. *E. L. Allred, J. C. Hinshaw, A. L. Johnson,* J. Am. Chem. Soc. 91, 3382 (1969); *E. L. Allred, K. J. Voorhees,* J. Am. Chem. Soc. 95, 620 (1973).
76 *J. A. Berson, S. S. Olin,* J. Am. Chem. Soc. 91, 777 (1969).
77 *P. D. Bartlett, N. A. Porter,* J. Am. Chem. Soc. 90, 5317 (1968).
78 *L. M. Stephenson, J. I. Brauman,* J. Am. Chem. Soc. 93, 1988 (1971).
79 *R. J. Crawford, A. Mishra,* J. Am. Chem. Soc. 88, 3963 (1966).
80 *R. Hoffmann,* J. Am. Chem. Soc. 90, 1475 (1968).
81. *P. S. Engel,* J. Am. Chem. Soc. 91, 6903 (1969); *P. D. Bartlett, P. S. Engel,* J. Am. Chem. Soc. 90, 2960 (1968).
81*а*. *T. V. Van Auken, K. L. Rinehart, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. 84, 3736 (1962).
81*б*. *F. Misani, L. Speers, I. M. Lyon,* J. Am. Chem. Soc. 78, 2801 (1956).
81*в*. *J. P. Freeman,* J. Org. Chem. 29, 1379 (1964).
81*г*. *G. L. Closs, W. A. Boll, H. Heyn, V. Dev,* J. Am. Chem. Soc. 90, 173 (1968).
81*д*. *C. G. Overberger, N. R. Byrd, R. B. Mesrobian,* J. Am. Chem. Soc. 78, 1961 (1956).
81*е*. *R. Anet, F. A. L. Anet,* J. Am. Chem. Soc. 86, 525 (1964).
81*ж*. *F. M. Moriarty,* J. Org. Chem. 28, 2385 (1963).
82. *C. G. Overberger, J. W. Stoddard,* J. Am. Chem. Soc. 92, 4922 (1970).
82*а*. *A. C. Cope, E. R. Trumbull,* Org. React. 11, 317 (1960).
82*б*. *C. H. DePuy, R. W. King,* Chem. Rev. 60, 431 (1961).
82*в*. *H. R. Nace,* Org. React. 12, 57 (1962).
83. *D. J. Cram, M. R. V. Sahyun, G. R. Knox,* J. Am. Chem. Soc. 84, 1734 (1962).
83*а*. *D. J. Cram, J. E. McCarty,* J. Am. Chem. Soc. 76, 5740 (1954).
83*б*. *A. C. Cope, C. L. Bumgardner,* J. Am. Chem. Soc. 79, 960 (1957).
83*в*. *A. C. Cope, C. L. Bumgardner, E. C. Schweizer,* J. Am. Chem. Soc. 79, 4729 (1957).
83*г*. *A. C. Cope, T. Ciganek, N. A. LeBel,* J. Am. Chem. Soc. 81, 2799 (1959).
83*д*. *A. C. Cope, C. L. Bumgardner,* J. Am. Chem. Soc. 78, 2812 (1956).
83*е*. *C. G. Overberger, R. E. Allen,* J. Am. Chem. Soc. 68, 722 (1946).
83*ж*. *W. J. Bailey, J. Economy,* J. Org. Chem. 23, 1002 (1958).
83*з*. *C. G. Overberger, N. Vorchheimer,* J. Am. Chem. Soc. 85, 951 (1963).
83*и*. *E. Piers, K. F. Cheng,* Can. J. Chem. 46, 377 (1968).
83*к*. *D. J. Cram,* J. Am. Chem. Soc. 71, 3883 (1949).
83*л*. *A. T. Blomquist, A. Goldstein,* J. Am. Chem. Soc. 77, 1001 (1955).
83*м*. *A. de Groot, B. Evenhuis, H. Wynberg,* J. Org. Chem. 33, 2214 (1968).
83*н*. *C. F. Wilcox, Jr., G. C. Whitney,* J. Org. Chem. 32, 2933 (1967).
84. *D. Y. Curtin, D. B. Kellom,* J. Am. Chem. Soc. 75, 6011 (1953).
85 *D. H. Froemsdorf, C. H. Collins, G. S. Hammond, C. H. DePuy,* J. Am. Chem. Soc. 81, 643 (1959).

ЗАДАЧИ

(Литература к задачам приведена на с. 437)

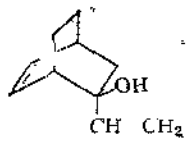
— **6.1.** Напряженный алкен бицикло[2.1.0]пентен-2 при реакции Дильса—Альдера с циклопентадиеном образует аддукт. Нарисуйте структуры *экзо-* и *эндо*-аддуктов. Предложите способы доказательства конфигурации каждого из стереоизомеров.

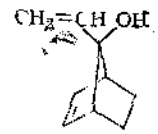
— **6.2.** При кипячении α-пирона (26) с метилакрилатом в течение продолжительного времени образуется смесь соединения (27) и других изомеров. Объясните, как образуется продукт (27).

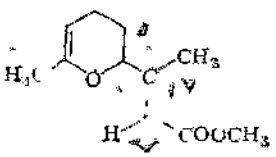


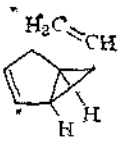
26 27

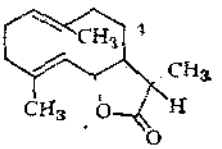
— 6.3. Предскажите структуру продуктов термической перегруппировки следующих соединений. Укажите конфигурацию ожидаемого продукта.

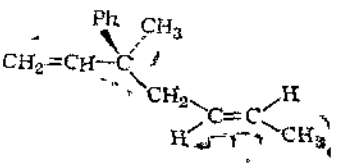
(а) 

(б) 

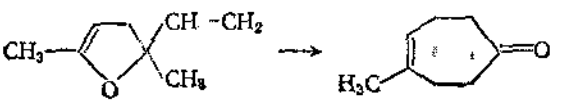
(в) 

(г) 

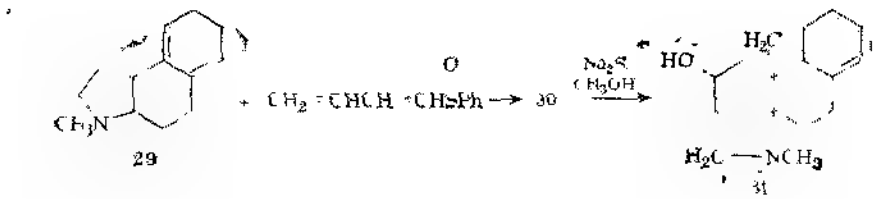
(д) 

(е) 

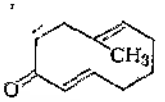
— 6.4. При нагревании дигидрофурана (28) до 140—200 °С образуется 4-метилциклогептен-4-он-1. Объясните это превращение.



— 6.5. Описан путь синтеза хазубановых алкалоидов, включающих взаимодействие бутадиен-1-ил)фенилсульфоксида с тетрагидробензиндолом (29). При обработке полученного аддукта (30) сульфидом натрия в кипящем метаноле образуется продукт (31). Предложите структуру соединения (30) и путь его превращения в соединение (31).



— 6.6. При облучении диенона (32) образуются три изомерных насыщенных кетона, каждый из которых содержит циклобутановое кольцо. Постулируйте возможные структуры.



— 6.7. Покажите, как применение в реакции Дильса — Альдера каждого из приводимых ниже диенофилов или диенов позволяет получить промежуточный продукт для достижения указываемой синтетической цели. Укажите серию реакций, которые можно использовать для превращения первоначального аддукта Дильса — Альдера в нужный продукт.

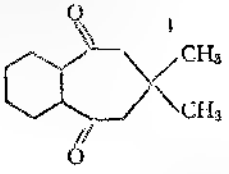
(*а*) используя α-бромакролеин в качестве диенофила, получите 4-метиленциклогексены.

(*б*) используя α-хлорацетонитрил в качестве диенофила, получите бициклические кетоны.

(*в*) используя 1-метокси-3-триметилсилилоксибутадиен в качестве диена, получите 4-ацетилциклогексен-3-он.

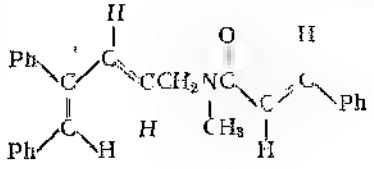
(*г*) используя в качестве диена тетрафенилциклопентадиенон, получите 2,2′,3,3′,4,4′,5,5′-октафенилбифенил.

— 6.8. При облучении смеси циклогексена и 5,5-диметилциклогександиона-1,3 образуется соединение (33). Сформулируйте возможный механизм

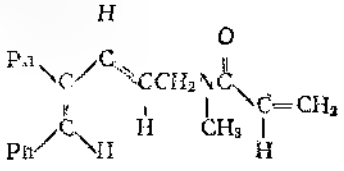


33

— 6.9. Предполагая, что реакция Дильса – Альдера проходит с обычной для нее стереоспецифичностью, определите, какие стереоизомеры окажутся возможными продуктами при внутримолекулярной реакции Дильса – Альдера для соединений (34) и (35)?

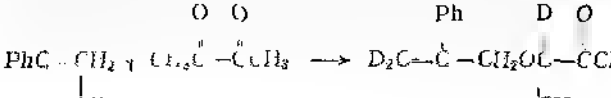


34



35

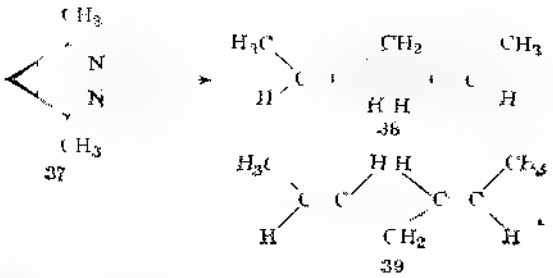
— 6.10. При облучении α-метилстирола и диацетила (бутандиона-2,3) образуются ожидаемые изомерные оксетаны с выходом 48%. Одновременно образуется также соединение (36). *При замене метильной группы в α-метилстироле на CD_3 группу, наблюдается* приведенное ниже распределение дейтерия в соединении (36). Объясните, как происходит образование этого продукта и распределение дейтериевой метки.



36

— 6.11. С несимметрично дизамещенными кетенами циклопентадиен образует аддукты, *в которых больший заместитель, имеющийся в кетене, занимает эндо-положение.* Предложите объяснение этой стереохимической особенности реакции.

— 6.12. Объясните, почему из азосоединения (37) образуется диен (38), а не диен (39)

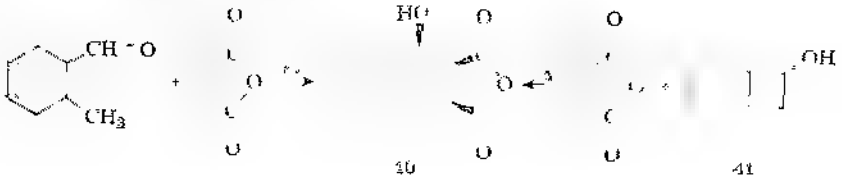


37

38

39

— 6.13. При облучении *о*-метилбензальдегида в присутствии малеинового ангидрида образуется соединение (40). Такое же соединение образуется при реакции соединения (41) с малеиновым ангидридом. В обеих реакциях образуется только стереоизомер (40). Сформулируйте механизм

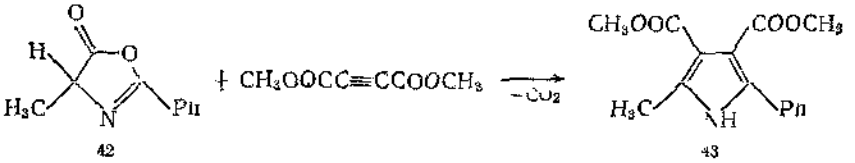


40

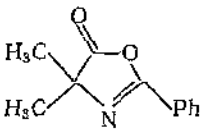
41

— **6.14.** При кипячении смеси бутен-2-аля, 2-ацетоксипропена и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в присутствии небольших количеств кислотного катализатора с выходом 80% образуется диметилфталат. Объясните течение этой реакции.

— **6.15.** При взаимодействии азлактона (42) с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в кипящем ксилоле выделяется диоксид углерода и образуется производное пиррола (43). При аналогичных условиях в отсутствие диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты выделения CO_2 из (42) не происходит. Соединение (44) и дает аддукта с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Предложите механизм данной реакции, согласующийся с этими фактами.

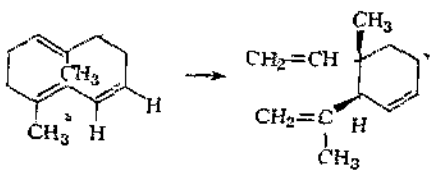


42 43



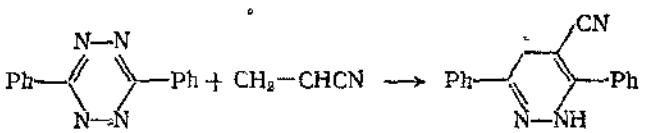
II

— **6.16.** Терпен А при нагревании перегруппировывается в моноциклический терпен Б. Приведите конформацию бициклического терпена, в которой может произойти данная перегруппировка.

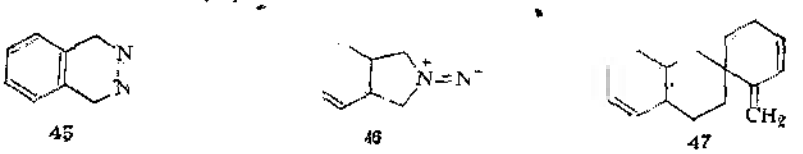


A B

— **6.17.** (*а*) При взаимодействии 1,2,4,5-тетразинов с алкенами образуются дигидропиридазины, как иллюстрируется приведенным ниже уравнением. Предложите механизм.

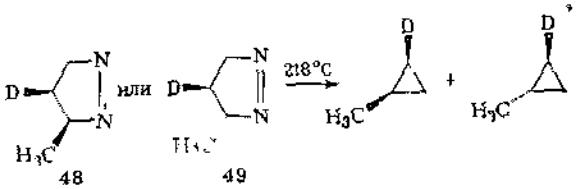


(*б*) Соединения (45) и (46) неустойчивы и теряют молекулу азота при комнатной температуре. При разложении обоих соединений образуется соединение (47). Объясните образование соединения (47).



45 46 47

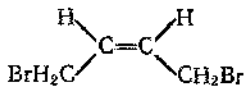
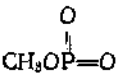
— **6.18.** Изучение состава смеси, полученной при пиролизе стереоизомерных пиразолинов (48) и (49), показало, что из обоих соединений образуется *цис*- и *транс*-2-дейтерометилциклопропанов. Предложите механизм, согласующийся с этим фактом.



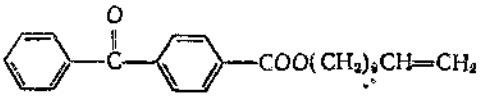
48 49

— 6.19. Укажите, как надо обработать приведенные исходные соединения для получения веществ, из которых при термической фрагментации образуются указанные реакционноспособные частицы:

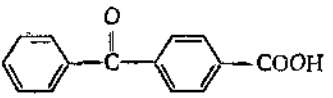
(а) как предшественник $(CH_2)_2S{-}CH{=}CH_2$

(б)  и $(CH_3O)_3P$ как предшественники 

— 6.20. При фотолизе соединения (50) с выходом 83% образуется изомерное соединение (51), при щелочном гидролизе которого получают гидроксикарбоновую кислоту (52), имеющую состав $C_{25}H_{32}O_4$. При обработке соединения (51) силикагелем в гексане получают продукт (53), имеющий состав $C_{24}H_{28}O_2$. При действии на него смеси периодата натрия и перманганата калия возникает смесь веществ (54) и (55). Каковы структуры соединений (51), (52) и (53)?



50



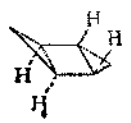
54

$HO(CH_2)_9COOH$

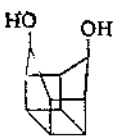
55

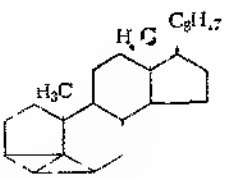
— 6.21. Предложите способы синтеза каждого из следующих напряженных циклических соединений:

(а)

(б) 

(в)

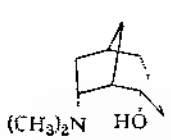
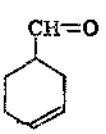
(г) 

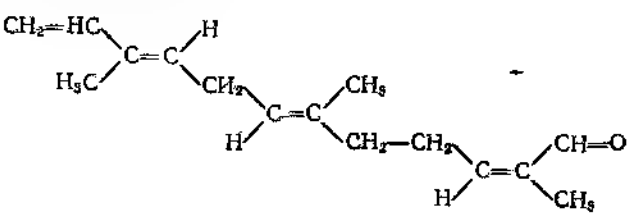
(д) 

(е)

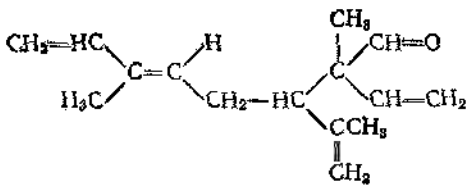
— 6.22. Предложите последовательность реакций для осуществления каждого из следующих превращений:

(а) сквален из янтарного альдегида, изопропилбромида и 3-метокси-2-метилбутадиена-1,3:

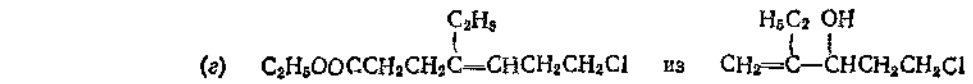
(б)  из 

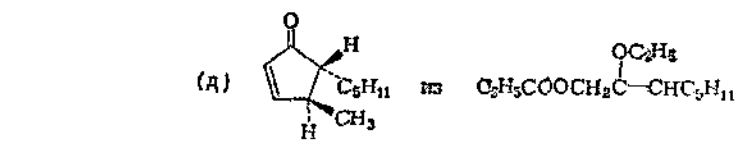
(в) 

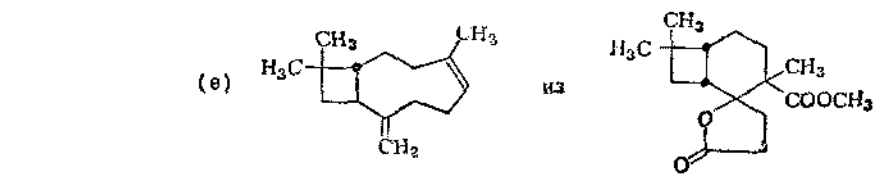
из соединения (А) [см. верх с. 226]

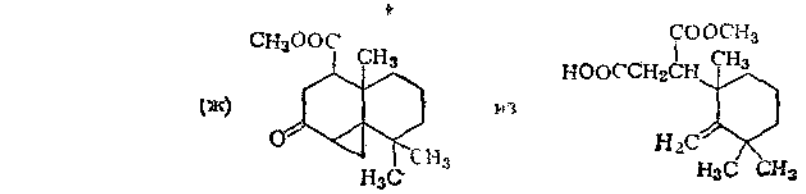


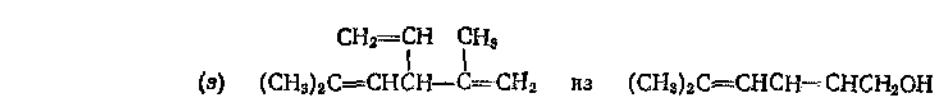
(А) [см. начало задачи на с. 22

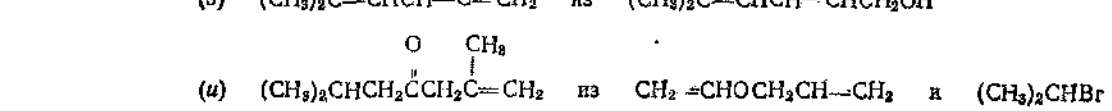
(*г*) 

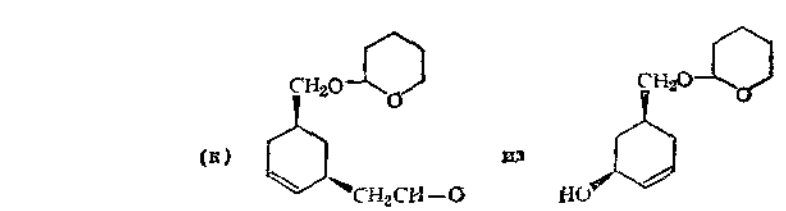
(*д*) 

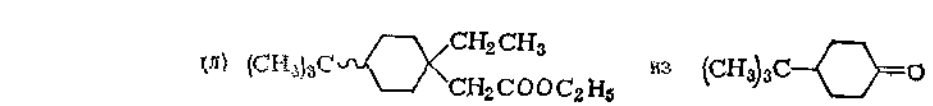
(*е*) 

(*ж*) 

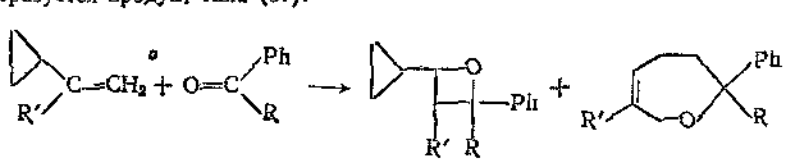
(*з*) 

(*и*) 

(*к*) 

(*л*) 

— 6.23. При облучении винилциклопропана в присутствии бензофенона или бензальдегида образуется смесь двух типов соединений. Предложите механизм, согласно которому образуется продукт типа (56).



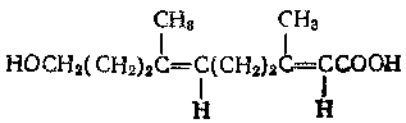
56

— **6.24.** При циклоприсоединении тетрацианэтилена к этилвиниловому эфиру в ацетоне получают с выходом 94% [2 + 2]-аддукт и с выходом 6% аддукт, имеющий состав: тетрацианэтилен + этилвиниловый эфир + ацетон. При выдерживании [2 + 2]-аддукта в контакте с ацетоном в течение нескольких дней происходит его полное превращение в побочный продукт. Предложите структуру для этого продукта и способ его получения. (*а*) в первоначальной реакции и (*б*) при стоянии в ацетоне.

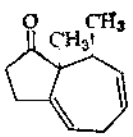
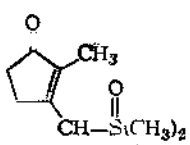
— **6.25.** Удобный способ получения 2-аллилциклогексанона состоит в простом нагревании диаллилкеталя циклогексанона в толуоле в присутствии *п*-толуолсульфокислоты и последующей отгонке толуола и аллилового спирта. Перегонка остатка позволяет выделить 2-аллилциклогексанон с выходом 90%. Приведите механизм данной реакции.

— **6.26.** Опишите синтезы следующих соединений из соответствующих исходных соединений:

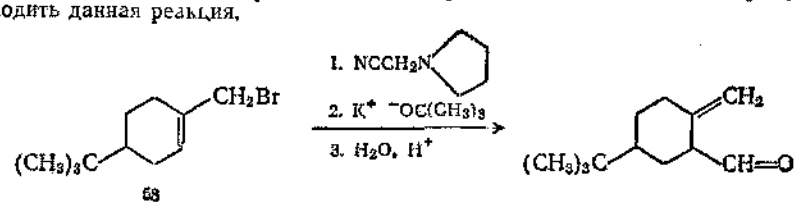
(*а*) гексафенилбензол из бензила, дибензилкетона и дифенилацетилена;

(*б*) 

из 1,1-диметоксипентана-4, триэтилфосфоноацетата, 2-бромпропена и метилортоацетата.

(*в*)  из 

— **6.27.** Общим методом синтеза β,γ-ненасыщенных альдегидов является реакция аллилгалогенида типа (58) с N-цианометилпирролидином с последующим взаимодействием с *трет*-бутилатом калия и гидролизом водой. Приведите механизм, по которому может происходить данная реакция.



58

ГЛАВА 7

РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ

В этой главе рассматриваются реакции, с помощью которых вводят или обменивают заместители в ароматических кольцах. На первом месте среди них стоят реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре, но существуют также важные реакции, которые протекают по механизму нуклеофильного или радикального замещения. Обсуждены примеры синтетически важных реакций каждого типа. Реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях изучены очень подробно и с точки зрения механизма реакции, влияния структуры на реакционную способность; эти исследования описаны в гл. 9 кн. 1. В данной главе внимание обращено на синтетические аспекты электрофильного замещения в аренах.

7.1. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ

7.1.1. НИТРОВАНИЕ

С первых дней развития органической химии реакция нитрования имела очень большое значение. Эта реакция важна для введения аминогруппы в ароматическое кольцо, поскольку нитрогруппу можно легко восстановить до аминогруппы. Как показано в разд. 7.2.1, аминогруппа в свою очередь открывает путь ко многим другим важным функциональным группам. Механизм реакции изучался в ранних работах в связи с проблемой ориентирующего влияния заместителей.

Существует несколько нитрующих систем. Главным фактором при выборе реагента является реакционная способность арена. Нитрующим агентом может быть концентрированная азотная кислота, но она менее реакционноспособна, чем ее смеси с серной кислотой. В обоих случаях активной нитрующей частицей является ион нитрония. Существование этой частицы подтверждено многими физическими методами, с помощью которых в определенных условиях можно также определить ее концентрацию. При растворении азотной кислоты в концентрированной серной кислоте образуются 4 иона (на одну молекулу азотной кислоты), что показывают измерения понижения температуры замерзания [1]:

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons {}^+NO_2 + H_3O^+ + 2HSO_4^-$$

Такие растворы дают в спектре комбинационного рассеяния полосу поглощения при 1400 $см^{-1}$ [2]. Аналогичная полоса наблюдалась для растворов азотной кислоты в других сильных кислотах, например в хлорной кислоте Такая же полоса, но значительно более слабая, имеется и в спектре концентрированной азотной кислоты. Можно получить твердые соли нитрония, например $NO_2^+ ClO_4^-$; для них обнаружена та же полоса [3]. Это надежно подтверждает отнесение полосы к $^+NO_2$-иону.

Нитрование можно проводить в органических растворителях; наиболее часто используют уксусную кислоту и нитрометан. В таких растворителях константа скорости нитрования часто имеет нулевой порядок по ароматическому субстрату. Стадией, определяющей скорость, яв-

ляется образование активной нитрующей частицы, иона нитрония [4]:

$$2HNO_3 \rightleftharpoons H_2NO_3^+ + NO_3^-$$

$$H_2NO_3^+ \xrightarrow{\text{медленно}} NO_2^+ + H_2O$$

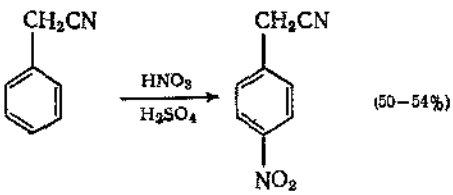
$$ArH + NO_2^+ \xrightarrow{\text{быстро}} ArNO_2 + H^+$$

Нитрование удобно проводить раствором азотной кислоты в уксусном ангидриде. Предполагают, что при этом образуется ацетилнитрат:

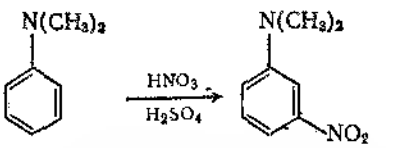
$$HNO_3 + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}ONO_2 + CH_3COOH$$

Ценным свойством этого реагента является высокое отношение образующихся продуктов *орто пара*-замещения для некоторых замещенных ароматических соединений [5]. Наконец, для нитрования можно использовать соли нитрония [6]. Широко изучен фторборат нитрония. Легко

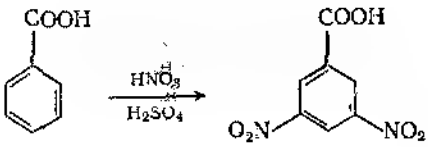
СХЕМА 7.1. НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕРЫ НИТРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКОГО ЯДРА

(1) [6а] 

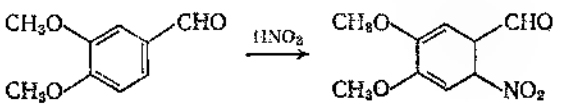
(50–54%)

(2) [6б] 

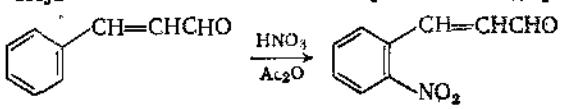
(56–63%)

(3) [6в] 

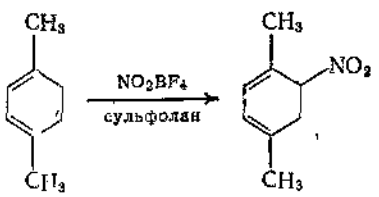
(54–58%)

(4) [6г] 

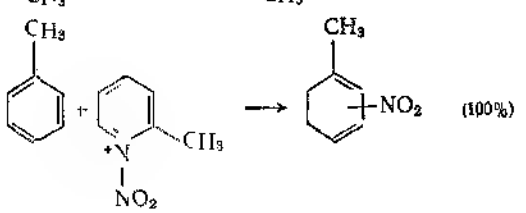
(73–97%)

(5) [6д] 

(35–46%)

(6) [6е] 

(93%)

(7) (6ж) 

(100%)

(*о* : *м* : *п* = 64 : 3 : 33)

получается соль нитрония и трифторметансульфокислоты; она является активным нитрующим агентом как в органических растворителях, так и в сильных кислотах [7]. Было найдено, что соли N-нитропиридиния могут нитровать ароматические соединения, как показано на схеме 7.1 (пример 7) [8].

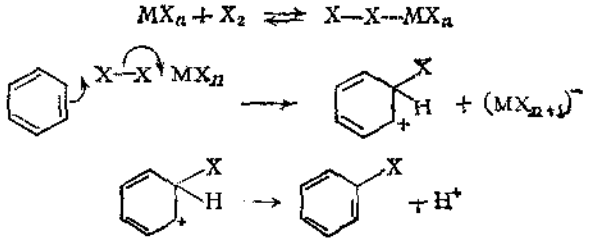
7.1.2. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

Введение галогена в ароматическое кольцо является важной синтетической реакцией. Хлор и бром реакционноспособны по отношению к ароматическим углеводородам, хотя для того, чтобы реакция протекала с желаемой скоростью, необходимо использование катализатора. Фтор реагирует слишком энергично, так что реакцию нельзя контролировать. Иод может реагировать только с очень реакционноспособными аренами, однако разработаны методы прямого введения иода и в менее реакционноспособные молекулы с использованием окислителей.

Хлорирование в уксусной кислоте часто протекает как реакция второго порядка [9]. В неполярных растворителях реакция катализуется такими соединениями, как хлористый водород и трифторуксусная кислота [10] и имеет сложную кинетику. Такие изменения кинетики можно объяснить с точки зрения катализуемого кислотой расщепления связи Cl—Cl в комплексе хлор—субстрат. В полярных растворителях хлорирование протекает значительно быстрее, чем в неполярных [11].

Бромирование также имеет тенденцию обнаруживать сложную кинетику в уксусной кислоте и других растворителях, причем порядок реакции по брому изменяется от первого до третьего. В водной уксусной кислоте наблюдалась кинетика второго порядка [12].

В препаративных целях в качестве катализаторов часто используют кислоты Льюиса. При хлорировании применяют хлорид цинка или железа(III), а при бромировании в реакционную смесь добавляют металлическое железо, которое образует $FeBr_3$. По-видимому, кислота Льюиса играет роль протонного растворителя, облегчая разрыв связи галоген—галоген.

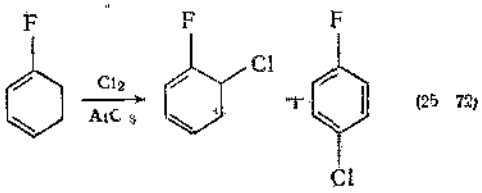


Бромировать можно разнообразные ароматические субстраты. Очень реакционноспособны анилины и фенолы, их бромирование легко протекает по всем *орто-* и *пара*-положениям относительно активирующей группы. Можно успешно бромировать амидо-, алкил- и галогенбензолы, замещение в этих случаях идет в *орто пара*-положения. Используя кислоты Льюиса, можно бромировать ароматические кольца с такими сильными электроноакцепторными заместителями, как нитро- и цианогруппы.

Иодирование можно проводить в присутствии солей меди(II) [13]. Эти соли, по-видимому, действуют и как катализатор (кислота Льюиса), и как окислитель для превращения иодида в иод. Последнее очевидно,

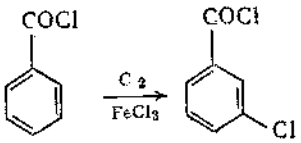
Хлорирование

(1) [14а]

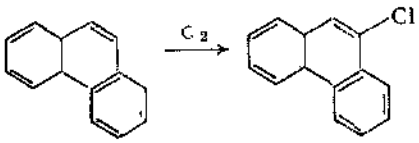


(25 : 75)

(2) [14б]



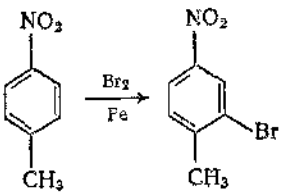
(3) [14в]



(85%)

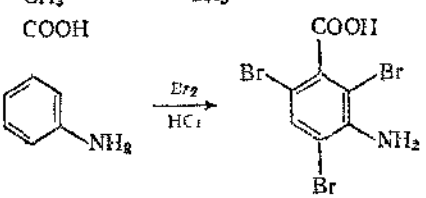
Бромирование

(4)

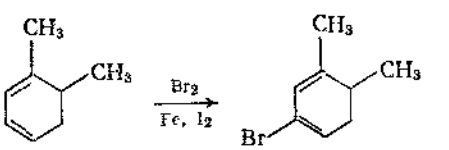


(86 : 90%)

(5) [14г]



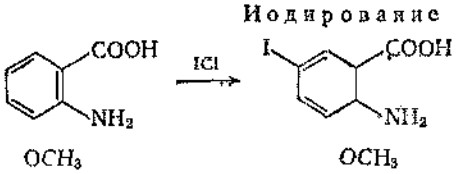
(6) [14д]



(94 : 99%)

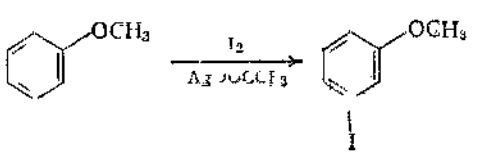
Иодирование

(7) [14е]



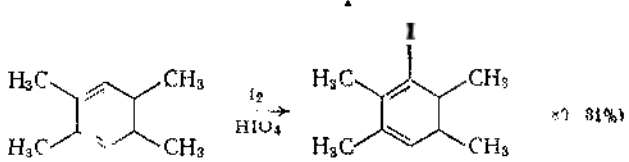
(76–84%)

(8) [14ж]



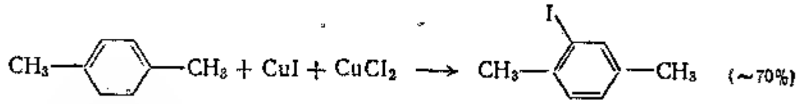
(85 : 91%)

(9) [14з]



(81 : 81%)

поскольку иодиды в присутствии хлорида меди(II) действуют как иодирующие агенты.



Активными катализаторами галогенирования служат также ионы некоторых других металлов. Хорошо изучен катализ ионом ртути. В растворах галогена и ртутных солей карбоновых кислот основным галогенирующим агентом является ацилгипогалогенит:

$$Hg(OOCR)_2 + X_2 \rightleftharpoons XHgOOCR + RCOOX$$

Трифторацетилгипогалогениты являются чрезвычайно реакционноспособными галогенирующими агентами. Даже нитробензол легко бромируется трифторацетилгипобромитом [14].

Некоторые примеры галогенирования аренов приведены на схеме 7.2.

7.1.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ ПО ФРИДЕЛЮ — КРАФТСУ

Реакции Фриделя—Крафтса — важные методы введения углеродсодержащих заместителей в ароматические кольца. *Реакционноспособными интермедиатами являются частицы с электрофильным углеродом.* В некоторых реакциях участвуют дискретные карбениевые ионы или ацилий-катионы; однако в других случаях электрофил несомненно состоит из алкильной или ацильной группы, еще связанной с потенциально уходящей группой, которая отрывается на стадии замещения. Возможность участия дискретных карбениевых ионов зависит в первую очередь от устойчивости потенциального карбениевого иона.

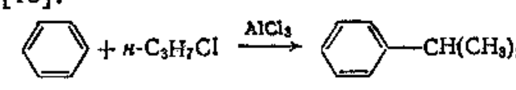
Выбор алкилирующих агентов очень обширен. Комплексы алкилгалогенидов с кислотами Льюиса, особенно с $AlCl_3$, протонированные спирты и протонированные алкены могут дать карбениевые ионы или другие реакционноспособные алкилирующие агенты:

$$R{-}X + AlCl_3 \rightleftharpoons R{-}\overset{+}{X}{-}\overset{-}{Al}Cl_3 \rightleftharpoons R^+ + XAlCl_4^-$$

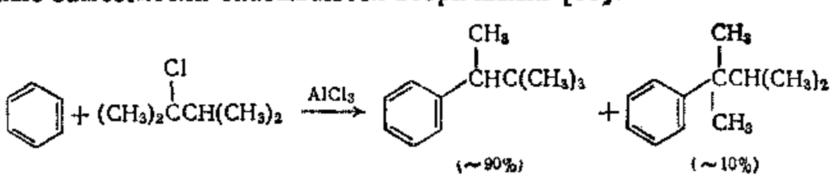
$$R{-}OH + H^+ \rightleftharpoons R{-}\overset{+}{O}H(H) \rightleftharpoons R^+ + H_2O$$

$$RCH{=}CH_2 + H^+ \rightleftharpoons R\overset{+}{C}HCH_3$$

Участие карбениевых ионов и родственных интермедиатов в реакции Фриделя—Крафтса часто приводит к перегруппировкам алкилирующего агента. Например, когда в качестве субстратов используют соединения с *н*-пропильной группой, то введенной часто оказывается изопропильная группа [15]:

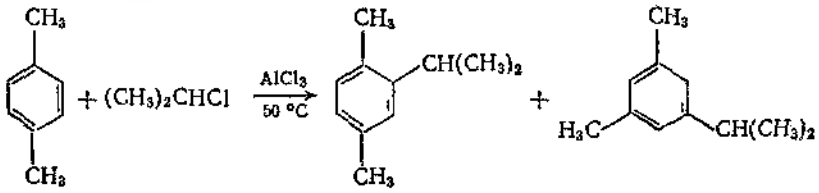


Наблюдались также перегруппировки, которые могут показаться необычными: при использовании третичных исходных галогенидов введенные заместители оказываются вторичными [16]:



Такой результат обусловлен последующей изомеризацией первичного (неперегруппированного) продукта реакции под влиянием $AlCl_3$, а не перегруппировкой промежуточного карбениевого иона [17]. Действительно, более мягкий катализатор Фриделя — Крафтса, такой как хлорид железа(III), приводит к продукту, ожидаемому из неперегруппированного третичного карбениевого иона.

При комнатной температуре или немного более высокой в условиях реакции Фриделя — Крафтса может происходить миграция алкильных заместителей в бензольном кольце [18]:



Такие миграции обычно протекают в направлении уменьшения пространственных взаимодействий между заместителями.

Данные относительной реакционной способности показывают следующий порядок изменения реакционной способности алкилгалогенидов: *трет-* > *втор-* > *перв-* > метил [19]. Этот порядок объясняется участием либо карбениевых ионов, либо комплекса галогенида и катализатора. В любом случае гетеролиз связи С-галоген облегчается дополнительными алкильными группами.

Взаимосвязь активности катализатора, устойчивости карбениевого иона и селективности атаки изучена подробно с использованием замещенных бензилгалогенидов и различных катализаторов Фриделя — Крафтса [20]. Полученные данные указывают на то, что единым механизмом нельзя охватить все реакции алкилирования по Фриделю — Крафтсу. При использовании очень активных катализаторов селективность относительно конкурирующих ароматических субстратов мала. В менее реакционноспособных системах субстратная селективность возрастает. Количественного описания каталитической активности не достигнуто; однако ряд кислот Льюиса удалось разбить на четыре группы по их активности в катализе бензилирования бензола. Некоторые из этих катализаторов приведены в табл. 7.1.

Алкилирование алкилбензолов по Фриделю — Крафтсу обычно дает значительные количества как *орто-*, так и *пара*-изомеров. Например, при реакции толуола с изопропилбромидом и хлористым алюминием в нитрометане образуется 47% *орто-*, 15% *мета-* и 39% *пара*-изомера [21]. Реакции чувствительны к пространственным факторам: с *трет*-бутилбромидом образуются только *мета-* и *пара*-изомеры [22].

Ароматические субстраты с электроноакцепторными группами не алкилируются по Фриделю — Крафтсу. Другим ограничением реакции является тот факт, что введенная алкильная группа повышает реакционную способность ароматического кольца по отношению к дальнейшему замещению, т. е. происходит полиалкилирование. На практике полиалкилирование обычно уменьшают, используя избыток ароматического субстрата.

ТАБЛИЦА 7.1. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КАТАЛИЗАТОРОВ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА [20]

Очень активные	Умеренно активные	Мало активные
$AlCl_3$, $AlBr_3$, $GaCl_3$, $GaCl_2$, SbF_5, $MoCl_5$	$InCl_3$, $LaBr_3$, $SbCl_5$, $FeCl_3$, $AlCl_3 + CH_3NO_2$, $SbF_5 + CH_3NO_2$	BCl_3, $SnCl_4$, $TiCl_4$ $TiBr_4$, $FeCl_2$

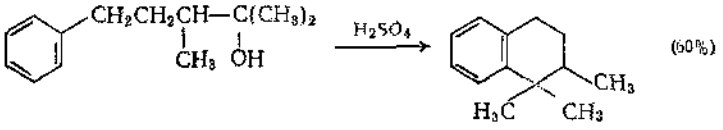
Межмолекулярное алкилирование

(1) [25а] $PhCHBrCOCH_3 + C_6H_6 \xrightarrow{AlCl_3} (Ph)_2CHCOCH_3$ (53–57%)

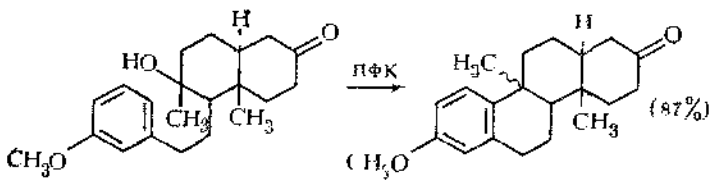
(2) [25б] $CH_3C(CH_2Cl)=CH_2 + C_6H_6 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5C(CH_3)_2CH_2Cl$ (70–73%)

(3) [25в] $PhCHBrCHBrCOOH + C_6H_6 \xrightarrow{AlCl_3} Ph_2CHCHPhCOOH$ (66–78%)

Внутримолекулярные циклизации по Фриделю — Крафтсу

(4) [25г] 

(60%)

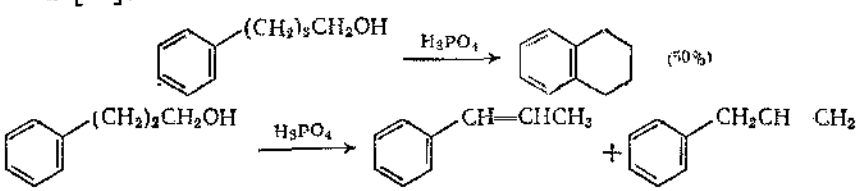
(5) [25д] 

Кроме комбинации алкилгалогенида с кислотой Льюиса в синтезе часто используют два других метода получения карбениевых ионов. Источником карбениевых ионов могут служить спирты в сильно кислой среде, например в серной или фосфорной кислоте. Алкилирование ароматических соединений спиртами катализуется также BF_3 и $AlCl_3$ [23].

Алкены также являются источниками карбениевых ионов для алкилирования. В качестве катализаторов используют протонные кислоты — серную кислоту, фосфорную кислоту и фтористый водород, а также кислоты Льюиса — BF_3 и $AlCl_3$ [24]. Проведенные исследования показывают, что такие факторы, как селективность и тенденция к изомеризации алкильной группы в более устойчивую структуру, аналогичны описанным для алкилгалогенидов как алкилирующих агентов [25].

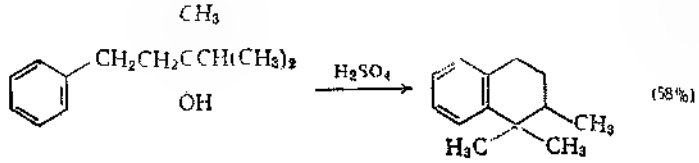
Некоторые примеры алкилирования по Фриделю — Крафтсу приведены на схеме 7.3.

Алкилирование по Фриделю — Крафтсу может происходить внутримолекулярно, в результате чего образуется новое кольцо. В таких реакциях шестичленное кольцо образуется несколько легче, чем пятичленное. Так, 4-фенилбутанол-1 в фосфорной кислоте дает продукт циклизации с выходом 50%, а 3-фенилпропанол-1 в основном дегидратируется в алкен [26]:



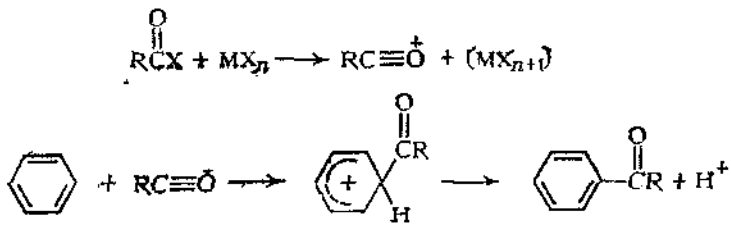
Если потенциальный промежуточный карбениевый ион может претерпевать гидридный или алкильный сдвиг, то этот сдвиг будет происходить

предпочтительно по сравнению с замыканием пятичленного кольца [27]

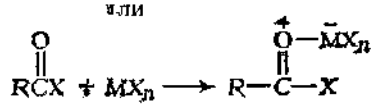


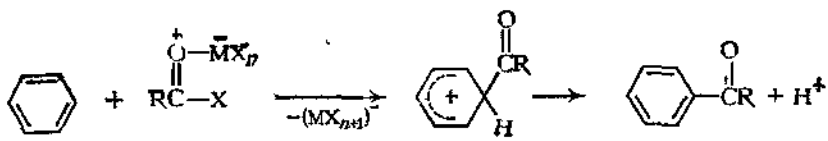
Важным использованием внутримолекулярной реакции Фриделя — Крафтса является построение полициклического углеводородного скелета терпенов и стероидов. Это иллюстрирует пример 5 в схеме 7.3.

Ацилирование по Фриделю — Крафтсу обычно включает реакцию ацилгалогенида с катализатором — кислотой Льюиса ($AlCl_3$, SbF_5 или BF_3). Иногда используют ангидриды кислот. Как и при алкилировании, реакционноспособным интермедиатом может быть диссоциированный органический катион (ацилий-катион) или комплекс хлорангидрида и кислоты Льюиса [28].



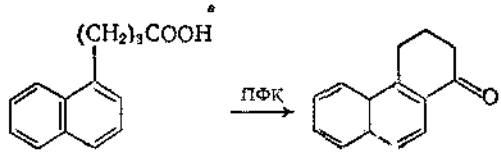
или





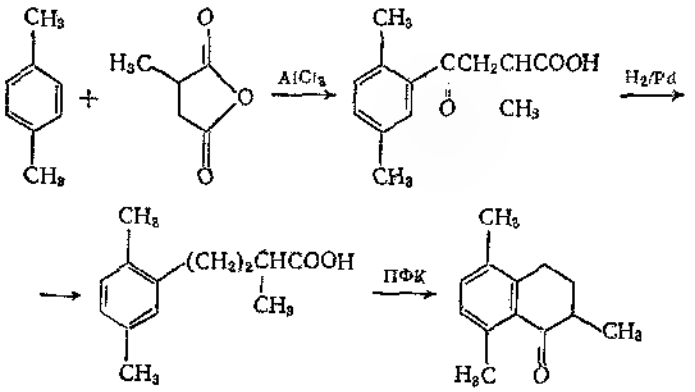
Ориентация входящей ацильной группы при ацилировании по Фриделю — Крафтсу зависит от растворителя и других условий реакции [29]. Для алкилбензолов, как правило, преобладает атака в *пара*-положение. Образование *орто*-изомера возрастает с увеличением электрофильности ацилий-катиона, и для таких неустойчивых и поэтому менее селективных частиц, как формил- и 2,4-динитробензоил-ионы, отношение *орто*-:*пара*-изомеров достигает 0,8 : 1 [30]. Для простых ацильных и бензоильных производных отношение *орто*-:*пара*-изомеров обычно составляет 1 : 20 или больше [31].

Широко распространено внутримолекулярное ацилирование. Часто используют обычную реакцию Фриделя — Крафтса с участием ацилгалогенида и кислоты Льюиса, но существуют и альтернативные методы. В одном из полезных методов проведения внитримолекулярного ацилирования карбоновую кислоту растворяют в полифосфорной кислоте (ПФК) и нагревают:



По-видимому, механизм этой реакции включает образование смешанного ангидрида карбоновой и фосфорной кислот [32]. Такие циклизации можно также проводить, используя «полифосфатный эфир» — этерифицированный олигомер фосфорной кислоты, который растворим в таких растворителях, как хлороформ [33]

Для введения сочлененного кольца к бензольному ядру используют также ангидрид янтарной кислоты или его производное. После межмолекулярного ацилирования проводят восстановление и затем внутримолекулярное ацилирование. Восстановление необходимо для превращения дезактивирующего ацильного заместителя в более благоприятный алкильный [34].

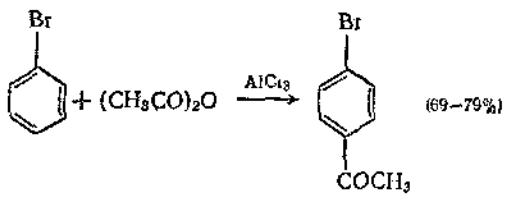


Примеры типичных реакций ацилирования по Фриделю — Крафтсу приведены на схеме 7.4.

СХЕМА 7.4. РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ ПО ФРИДЕЛЮ — КРАФТСУ

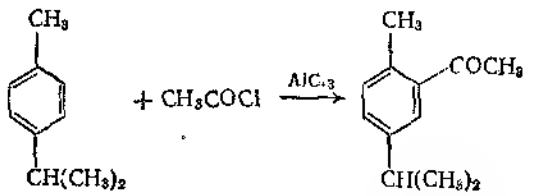
Межмолекулярные реакции ацилирования

(1) [34*а*]



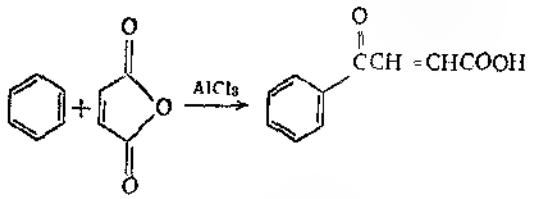
(69–79%)

2) [34*б*]



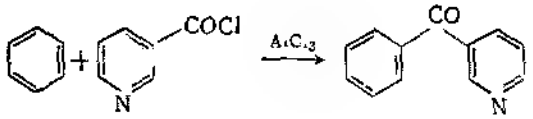
(50–55%)

(3) [34*в*]



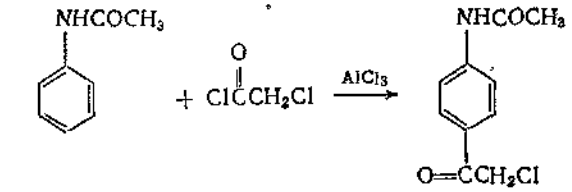
(80–85%)

(4) [34*г*]



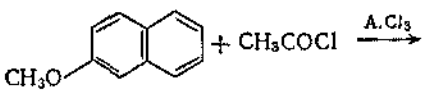
(90–95%)

(5) [34*d*]



(79–83%)

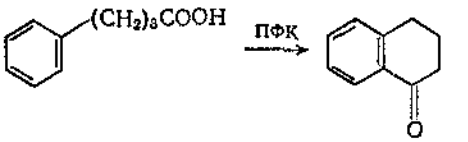
(6) [34*e*]



(45–48%)

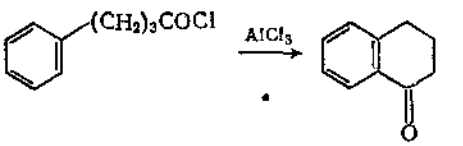
Реакции внутримолекулярного ацилирования по *Фриделю — Крафтсу*

(7) [34*ж*]



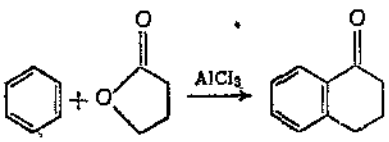
(75–86%)

(8) [34*з*]



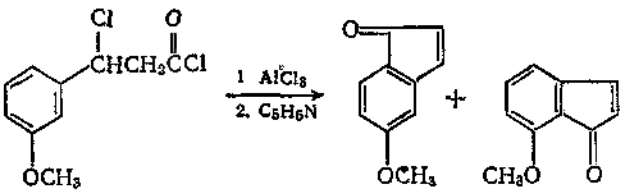
(74–91%)

(9) [34*и*]



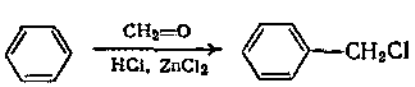
(91–96%)

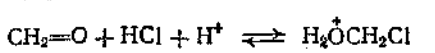
(10) [34*к*]

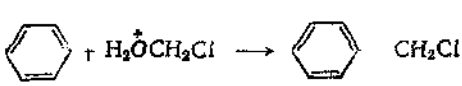


(общий выход 85%)

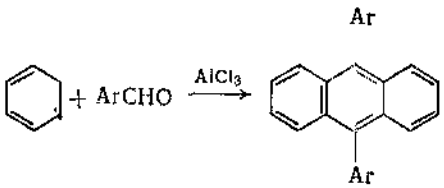
Некоторые другие реакции ароматических соединений родственны реакции Фриделя — Крафтса. Хлорметильную группу вводят действием формальдегида в концентрированной соляной кислоте в присутствии галогенидов, например хлорида цинка [35]. Применение реакции ограничено бензолом и производными с электронодонорными заместителями. Для реакции хлорметилирования возможно несколько механизмов; активным электрофилом, по-видимому, является протонированный хлорметиловый спирт:



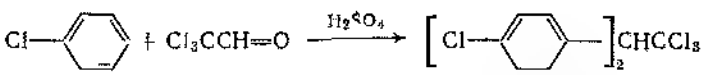




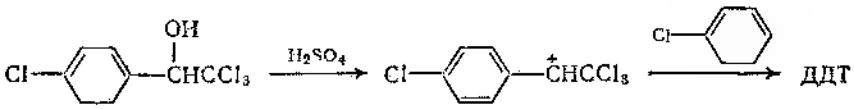
При протонировании кетонов и альдегидов образуются гидроксикарбениевые ионы; они могут алкилировать ароматическое кольцо. Обычно продукты таких реакций, будучи замещенными бензиловыми спиртами, претерпевают дальнейшие превращения. В качестве примера приведем образование дизамещенного антрацена из бензола и ароматического альдегида [36]:



Другим примером является синтез ДДТ из трихлорацетальдегида и хлорбензола:

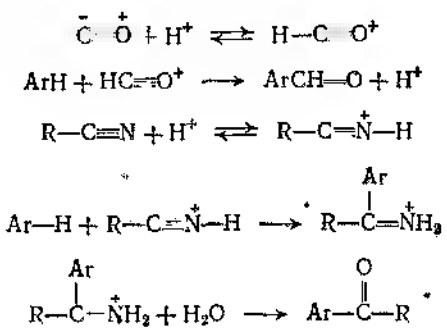


Первоначально образующийся карбинол алкилирует вторую молекулу хлорбензола:



Реакции такого типа, приводящие к образованию производных дифенилметана, особенно характерны для реакционноспособных ароматических соединений, таких как мезитилен и фенол.

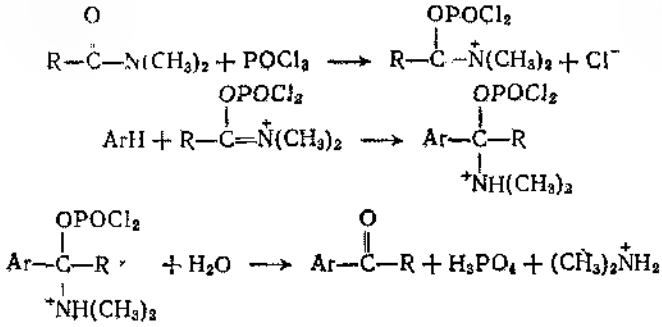
Оксид углерода, цианистый водород и нитрилы также реагируют с ароматическими соединениями в присутствии сильных кислот или других катализаторов Фриделя — Крафтса. Эти реакции широко используются в синтезах, поскольку в результате образуются формил- и ацилзамещенные ароматические соединения. Эти электроноакцепторные группы препятствуют дальнейшему электрофильному замещению. Подробные исследования механизма не проводились; ниже приведены примерные механизмы этих реакций:



Многие характерные примеры этих реакций описаны в обзорах серии «Органические реакции» [37].

Другой удобный метод введения формильной и ацильной групп в ароматическое кольцо включает использование N,N-диалкиламидов и хлороксида фосфора, это *реакция Вильсмейера — Хаака*. Активным

электрофилом является продукт фосфорилирования амида по роду:



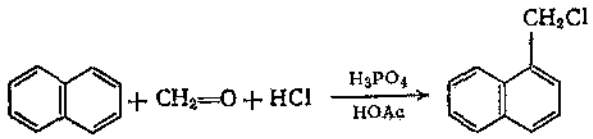
Эти частицы не так реакционноспособны, как ацилий-катион, поэтому для эффективного протекания реакции ароматическое кольцо должно иметь по крайней мере один активирующий заместитель.

Примеры различных методов ацилирования ароматических соединений приведены в схеме 7.5.

СХЕМА 7.5. СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА

Хлорметилирование

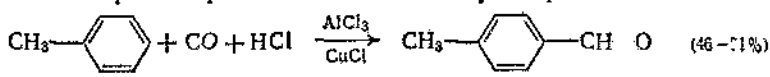
(1) [37а]



(74–77%)

Формилирование оксидом углерода

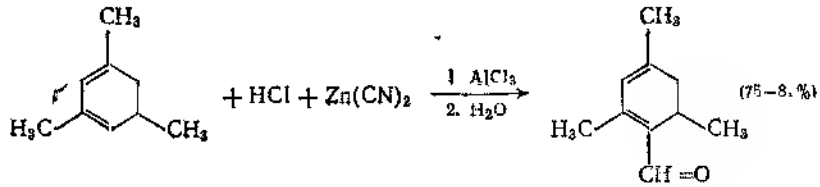
(2) [37б]



(46–51%)

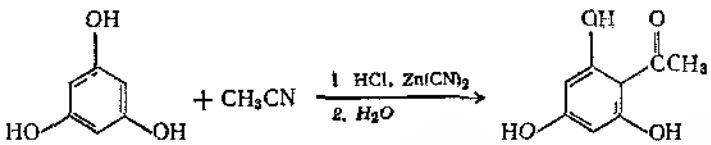
Ацилирование цианидами и нитрилами

(3) [37в]



(75–81%)

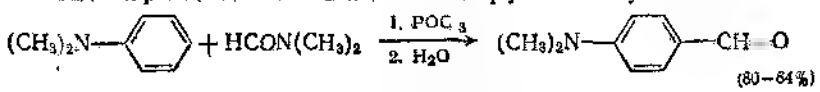
(4) [37г]



(74–87%)

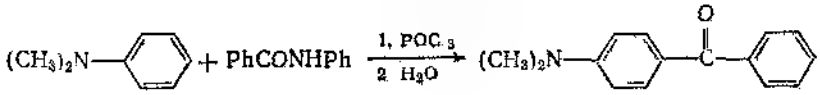
Ацилирование по Вильсмейеру – Хааку

(5) [37д]



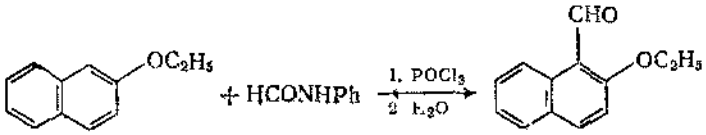
(80–84%)

(6) [37е]



(72–77%)

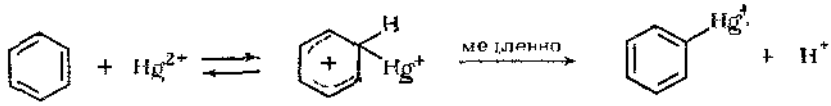
(7) [37ж]



(74–84%)

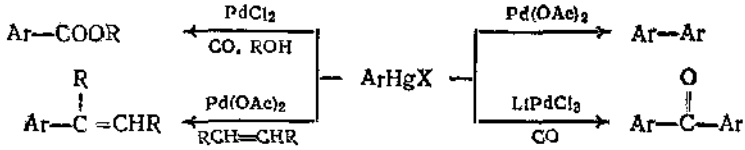
7.1.4. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ МЕТАЛЛИРОВАНИЕ

Ароматические соединения реагируют с солями ртути с образованием арилртутных соединений [38]. В реакции проявляются эффекты заместителей, характерные для электрофильного замещения: она ускоряется электронодонорными заместителями [39]. Меркурирование является одним из примеров электрофильного замещения, в которых уход протона из σ-комплекса является кинетической стадией. В реакции обнаруживается изотопный эффект $k_H/k_D \approx 6$ [40]. Это означает, что должно происходить обратимое образование σ-комплекса:

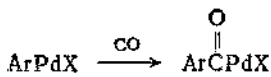


В обычных условиях реакции меркурирования присутствуют несколько различных меркурирующих реагентов. Обычно считают, что реагирующими частицами являются ионные пары, образованные Hg^{2+} или ^+HgX [41]. Недиссоциированные частицы, такие как $Hg(OAc)_2$, менее реакционноспособны. Великолепным растворителем в реакции электрофильного меркурирования является трифторуксусная кислота [42]. В этой среде меркурирование бензола и его простых алкилпроизводных точно соответствует кинетике второго порядка. Ртутьорганические соединения, полученные электрофильным меркурированием, имеют такую же реакционную способность, как соединения, описанные в гл. 5. Это делает меркурирование синтетически полезной реакцией, в которой используется реакционная способность металлорганического соединения.

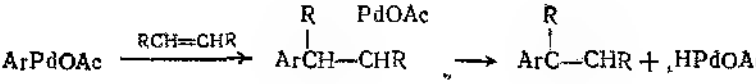
В последние годы были разработаны некоторые интересные реакции, включающие обмен металла в реакциях арилмеркурированных соединений с солями палладия(II). Образующиеся палладийорганические частицы служат источником реакционноспособных интермедиатов, из которых образуются конечные вещества. Ниже приведены некоторые типы соединений, которые можно получить через неустойчивые палладиевые интермедиаты [43]:



В реакции с оксидом углерода происходит присоединение палладийорганического интермедиата к оксиду углерода:

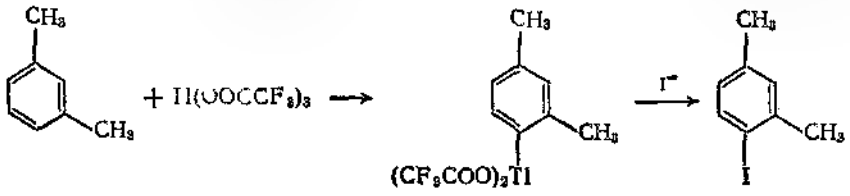


Ацилпалладиевый интермедиат реагирует со спиртами с образованием сложных эфиров. В других растворителях он разлагается с образованием хлорангидрида кислоты или реагирует с оставшимся галогенидом арилпалладия с образованием диарилкетона. При реакции с алкенами происходит присоединение палладийорганического интермедиата к алкену, а затем следует характерное для алкилпалладиевых частиц разложение по типу β-элиминирования:

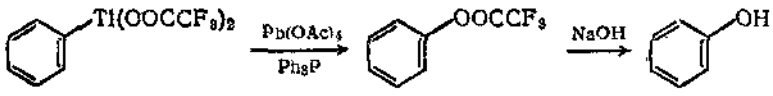


Соли таллия(III) также использовались в реакциях электрофильного металлирования; описан ряд методов синтеза ароматических соединений

через таллиевые интермедиаты [44]. Получение арилт[illegible] электрофильное замещение действием трифторацетата таллия в последующую реакцию с иодид-ионом:



Таллий первоначально вступает в положение, которое наиболее реакционноспособно по отношению к электрофилам. Однако реакция обратима, поэтому при нагревании образуется смесь, состав которой определяется относительной термодинамической устойчивостью различных возможных изомеров. В некоторых случаях таллирование с последующей изомеризацией может привести к продукту замещения, отличному от получаемого при прямом электрофильном замещении [45]. Арилталлиевые соединения можно превратить в фенолы окислением и гидролизом [46]:

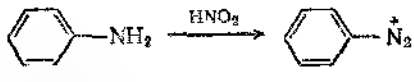


7.2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ

Существует ряд важных реакций ароматических соединений, которые включают уход группы с парой связующих электронов. В отличие от нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода ароматическое замещение редко является (или вообще не бывает) одностадийной реакцией: обычно в превращении участвуют дискретные интермедиаты. С синтетической точки зрения наиболее важными являются арилдиазониевые соединения, в которых уходящей группой является молекула азота.

7.2.1. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ЧЕРЕЗ ИОН ДИАЗОНИЯ

Одним из наиболее реакционноспособных классов интермедиатов для синтеза других ароматических соединений являются арилдиазониевые ионы, образующиеся при диазотировании анилинов в кислой среде [47]. В отличие от алифатических диазониевых ионов, которые быстро разлагаются на молекулярный азот и алифатический карбениевый ион, арилдиазониевые ионы достаточно устойчивы для проведения контролируемых реакций, а иногда соли диазония можно выделить. Обычный метод диазотирования представляет собой реакцию с азотистой кислотой в водной среде:



Диазотирующими агентами могут служить алкилнитриты. Стадии диазотирования достаточно хорошо изучены [48]. В обычных условиях активными диазотирующими частицами являются молекулы протонированной азотистой кислоты.

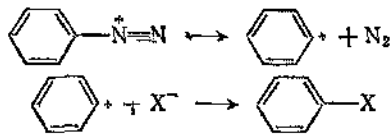
$$ArNH_2 + HONO \xrightarrow{H^+} ArNH{-}N{=}O + H_2O$$

$$ArNH{-}N{=}O \longrightarrow ArN{=}N{-}OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} Ar\overset{+}{N}{\equiv}N + H_2O$$

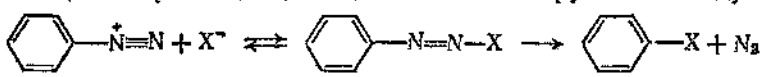
В щелочной среде соли диазония превращаются в диазотат-анионы [49]:

$$ArN{\equiv}N + {}^{-}OH \longrightarrow ArN{=}N{-}O^{-} + H_2O$$

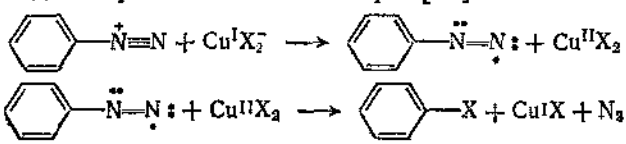
Ценность арилдиазониевых ионов как синтетических интермедиатов обусловлена наличием великолепной уходящей группы N_2. Поэтому в этом случае в отличие от других менее реакционноспособных потенциальных уходящих групп имеется значительная тенденция к реакции замещения. Существуют по крайней мере три основных механизма, по которым может происходить замещение. Один из них включает разложение диазониевого иона по кинетическому закону первого порядка, после чего образующийся арильный катион захватывается нуклеофилами, имеющимися в растворе:



Этот катион не очень устойчив, поскольку свободная орбиталь находится в плоскости кольца и не может участвовать в делокализации заряда в π-системе. Тем не менее, некоторые кинетические исследования показали, что реакции нуклеофильного замещения арилдиазониевых ионов имеют первый порядок и не зависят от концентрации нуклеофильных частиц [50]. Влияние растворителя, изотопные эффекты и влияние заместителей также находятся в соответствии с определяющим скорость мономолекулярным разложением арилдиазониевого иона [51]. В других реакциях интермедиатом является аддукт нуклеофила и диазониевого иона. Замещение происходит, когда азот элиминируется из аддукта:



Наконец, замещение может протекать по радикальному типу с переносом электрона. Этот механизм особенно вероятен в реакциях, в которых используют медьсодержащие катализаторы [52]:



Примерами этих трех механизмов являются, соответственно: а) гидролиз арилдиазониевых солей в фенолы [53]; б) реакции арилдиазониевых ионов с N_3^- с образованием арилазидов [54]; в) реакция Зандмейера, в которой для синтеза арилгалогенидов используют хлорид или бромид меди(I) [55]. Синтетически важные реакции замещения рассмотрены в следующих разделах.

Иногда полезным синтетическим превращением оказывается замена диазониевой группы на водород. Это превращение часто используют, когда при введении нового заместителя было использовано направляющее или активирующее влияние нитро- или аминогруппы, которую затем надо удалить. Замену диазогруппы на водород лучше всего проводить реакцией с фосфорноватистой кислотой (H_3PO_2) [56] или с боргидридом натрия [57], хотя в более ранних работах применяли нагревание диазониевой соли в спирте. Показано, что восстановление боргидридом натрия протекает через арилдиазен, который разлагается с потерей азота [58]:

$$ArN{\equiv}N + NaBH_4 \longrightarrow ArN{=}N{-}H \xrightarrow[-N_2]{} Ar{-}H$$

Аналогичные восстановленные частицы возможно образуются и при восстановлении действием H_3PO_2. Восстановление спиртами является радикальной цепной реакцией, включающей отщепление атома водорода от спирта фенильным радикалом [59]:

$$Ar\bullet + CH_3OH \longrightarrow ArH + \bullet CH_2OH$$
$$\bullet CH_2OH + CH_3O^- \rightleftarrows \bullet CH_2O^- + CH_3OH$$
$$\bullet CH_2O^- + ArN_2^+ \longrightarrow Ar\bullet + N_2 + CH_2{=}O$$

При гидролизе арилдиазониевых ионов получают фенолы, наряду с которыми образуются побочные продукты в результате введения анионов, имеющихся в растворе, например галогенид-ионов [60].

Замещение диазогруппы на ион галогена является важным методом введения галогенов в ароматическое кольцо, альтернативным прямому галогенированию. Этот метод имеет преимущество перед галогенированием, поскольку образуется единственный изомер. Для замещения диазогруппы на хлор или бром используют соответствующую соль меди(I). Реакция протекает с переносом электрона, который был описан выше *как один из механизмов замещения в арилдиазониевых интермедиатах* [55, 61]. Введение иода может происходить в отсутствие медного катализатора. Реакция арилдиазониевых солей с растворами иодида калия или натрия протекает легко, приводя к арилиодидам, обычно с хорошими выходами. Механизм этой реакции подробно не изучен, но предполагают, что и восстанавливающие свойства иодид-иона и образование триодид-иона могут облегчать реакцию по сравнению с реакцией других галогенид-ионов.

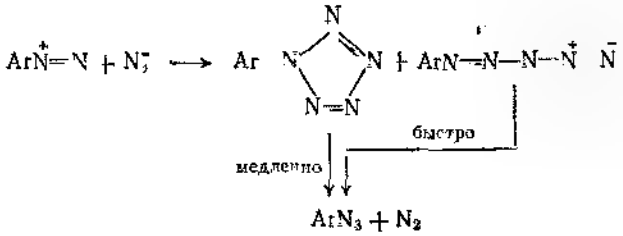
Введение фтора в ароматические кольца проводят через тетрафторбораты диазония. *Эти соединения термически разлагаются с образованием* арилфторида. Такое превращение известно под названием *реакции Шимана* [62]:

$$ArN{\equiv}N\,BF_4^- \longrightarrow ArF + N_2 + BF_3$$

Механизм включает образование арильного катиона, который отщепляет фтор от аниона BF_4^- с образованием продуктов реакции [63]. Аналогично ведут себя гексафторфосфатные соли [64].

Цианогруппу можно ввести реакцией диазониевого интермедиата с цианидом меди(I). Все данные указывают на то, что действует механизм с переносом электрона, как в реакции с галогенидами меди(I).

В другой реакции используют арилдиазониевые ионы и азиды щелочных металлов. Арилазиды образуются с хорошим выходом. Проведены *кинетические исследования* реакции арилдиазониевых ионов с азид-ионом [54]. Анализ этих данных указывает на образование двух интермедиатов, которые в конце концов разлагаются до азида:



$$ArN_3 + N_2$$

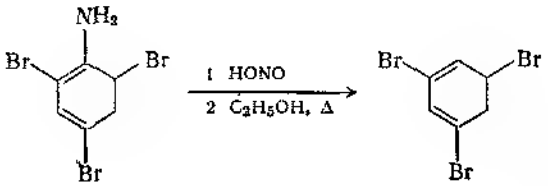
Эта реакция представляет собой пример второго общего механизма замещения *в диазониевых соединениях*, т. е замещения через неустойчивый аддукт.

Ряд примеров замещения через диазониевые интермедиаты приведен в схеме 7.6.

СХЕМА 7.6. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ

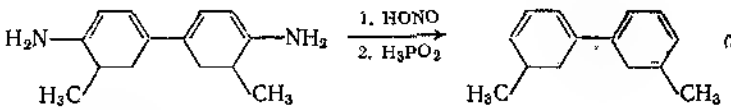
Замещение на водород

(1) [64а]



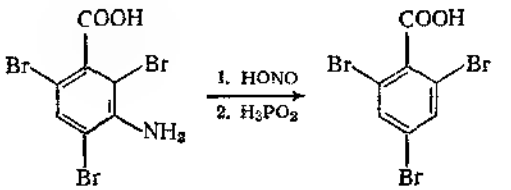
(74–77%)

(2) [64б]



(76–82%)

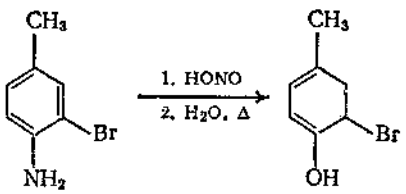
(3) [64в]



(70–80%)

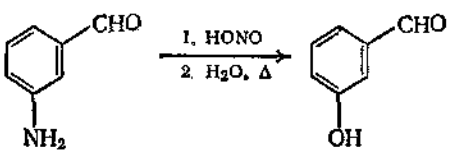
Замещение на гидроксил

(4) [64г]



(80–92%)

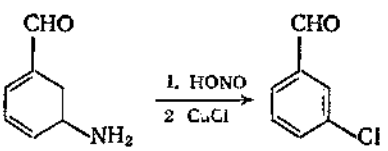
(5) [64д]



(60%)

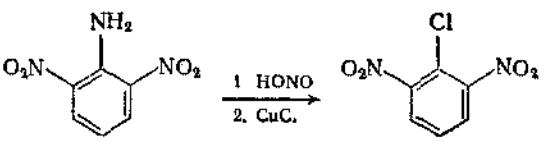
Замещение на галоген

(6) [64е]



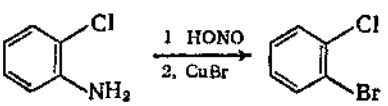
(75–79%)

(7) [64ж]



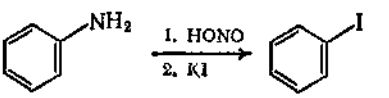
(71–74%)

(8) [64з]



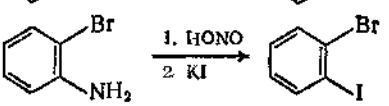
(69–95%)

(9) [64и]

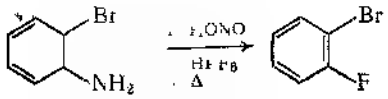


(74–76%)

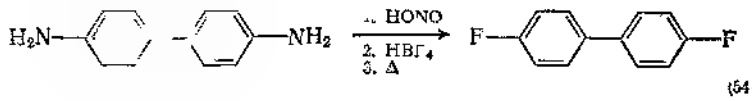
(10) [64к]



(72–83%)

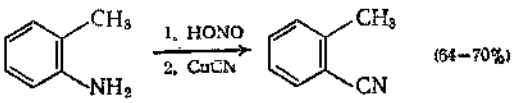
(11) [64л] 

(73–75%)

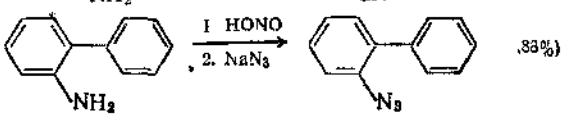
(12) [64м] 

(54–56%)

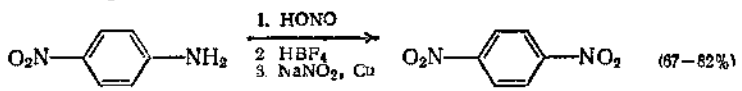
Замещение на другие небольшие анионы

(13) [64н] 

(64–70%)

(14) [64о] 

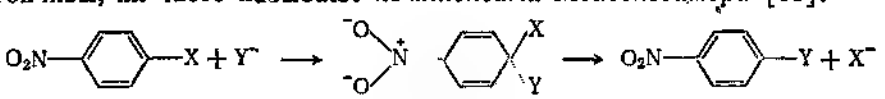
(88%)

(15) [64п] 

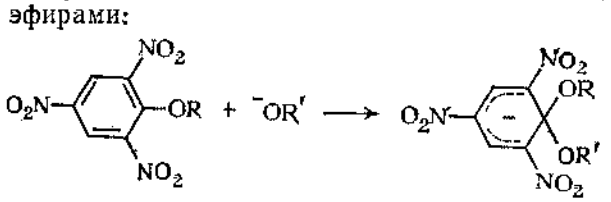
(67–82%)

7.2.2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ПУТЕМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ — ОТЩЕПЛЕНИЯ

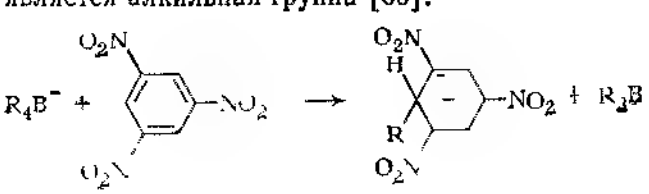
Присоединение нуклеофила к ароматическому кольцу с последующим отщеплением заместителя приводит к нуклеофильному замещению. Основным энергетическим требованием этого механизма является образование промежуточного продукта присоединения. Стадия присоединения облегчается электроноакцепторными заместителями, поэтому нитроароматические соединения являются лучшими субстратами для нуклеофильного ароматического замещения. Другие электроноакцепторные заместители, такие как циано-, ацетил- и трифторметильная группы, также повышают реакционную способность, но в меньшей степени, чем нитрогруппа. В определенных условиях промежуточные аддукты достаточно устойчивы, их часто называют *комплексами Мейзенгеймера* [65]:



Аддукты, полученные из нитроароматических соединений, сильно окрашены. Хорошими примерами подобных комплексов являются соединения, полученные реакцией алкоксильных ионов с алкил-2,4,6-тринитрофениловыми эфирами:



Охарактеризовано много разнообразных соединений такого типа. В последнее время стали известны соединения, в которых формальным нуклеофилом является алкильная группа [66]:



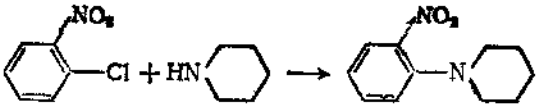
Многие другие нуклеофилы, такие как цианид-ион, амины, тиоляты и еноляты, присоединяются к нитроароматическим соединениям с образованием аналогичных комплексов.

Нуклеофильное замещение протекает через аналогичные интермедиаты, если ароматическое кольцо содержит потенциальную уходящую группу. Наиболее обычным случаем является замещение галогена, но по механизму присоединения — отщепления можно заместить также алкокси-, нитро- и цианогруппы. Следует отметить, что способность уходящей группы к отщеплению в таких реакциях оказывается иной, чем при нуклеофильном замещении у насыщенного углерода. Например, фтор часто является лучшей уходящей группой в реакциях нуклеофильного ароматического замещения, чем другие галогены. Относительная реакционная способность *п*-галогеннитробензолов по отношению к метилату натрия при 50 °С изменяется в следующем порядке: F(312) ≫ ≫ Cl(1) > Br(0,74) > I(0,36) [67]. Порядок изменения легкости отрыва галогена в S_N2-реакциях, I > Br > Cl > F, обусловлен прочностью связи углерод—галоген, которая возрастает от I к F. При нуклеофильном ароматическом замещении прочность связи не играет решающей роли, поскольку разрыв связи обычно происходит не на кинетической стадии. Сильно электроотрицательный фтор стабилизует переходное состояние присоединения более эффективно, чем другие галогены и, поэтому ускоряет реакцию.

Имеется много подробных исследований, особенно кинетических, которые помогли определить реакционную способность различных нуклео-

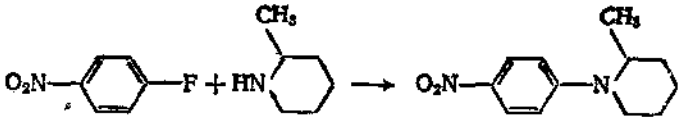
СХЕМА 7.7. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ

(1) [68*а*]



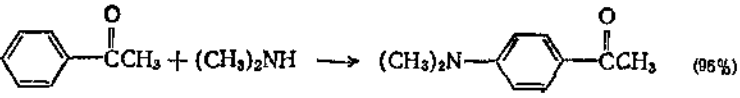
(94%)

(2) [68*б*]



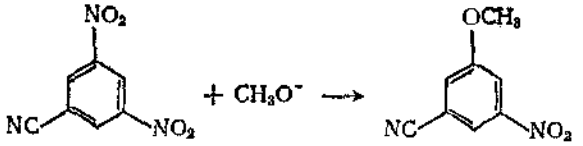
(85%)

(3) [68*в*]

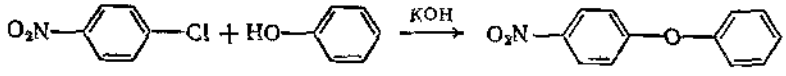


(96%)

(4) [68*г*]

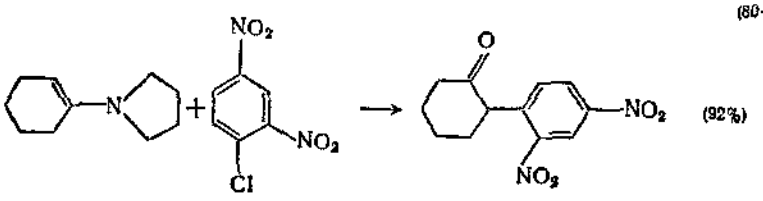


(5) [68*д*]



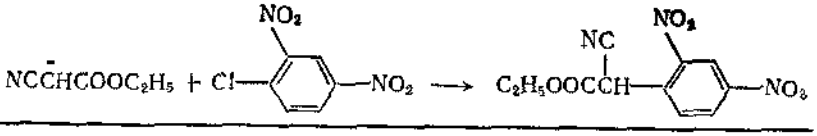
(80–82%)

(6) [68*е*]



(92%)

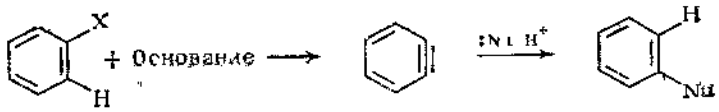
(7) [68*ж*]



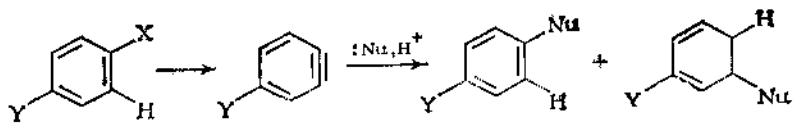
филов, влияние растворителя и более тонкие детали ароматического нуклеофильного замещения протекающего по механизму присоединения — отщепления. Мы не будем пытаться обобщить здесь все эти результаты, так как имеется ряд обзоров [68]. Карбанионы, алкоксильные ионы и амины реакционноспособны в реакциях нуклеофильного ароматического замещения; они главным образом использовались в этой реакции в препаративных целях. Некоторые примеры приведены в схеме 7.7.

7.2.3. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ПУТЕМ ОТЩЕПЛЕНИЯ — ПРИСОЕДИНЕНИЯ

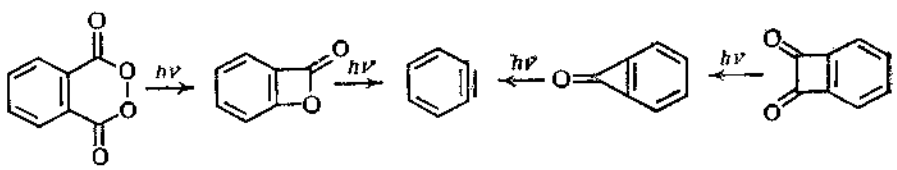
Механизм отщепления — присоединения включает очень неустойчивый интермедиат, который называют *дегидробензолом* или *бензином* [69]:



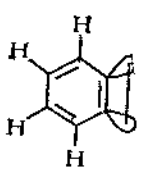
Отличительной чертой этого механизма является то, что входящий нуклеофил не обязательно присоединяется к углероду, с которым была связана уходящая группа:



Дегидробензол был обнаружен спектрально в инертной твердой матрице при очень низких температурах [70]. В этих исследованиях он генерировался фотолитическим путем:

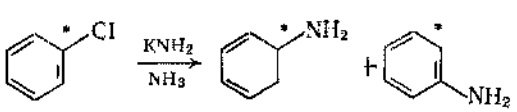


Предложено несколько структурных изображений дегидробензола. Наиболее часто дегидробензол изображают аналогично бензолу, но со слабой π-связью в плоскости кольца, образованной с помощью двух sp^2-орбиталей [71]:



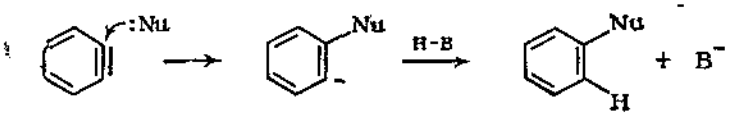
Расчеты по методу молекулярных орбиталей указывают на существование дополнительной связи между «дегидро»-углеродами, хотя прочность этой связи значительно меньше, чем нормальной тройной связи [72].

Ранее всего было установлено существование дегидробензола как интермедиата в реакции хлорбензола с амидом калия. Было найдено, что ^{14}C-метка в исходном веществе распределилась в анилине так, как следовало ожидать в случае образования промежуточного дегидробензола [73]:



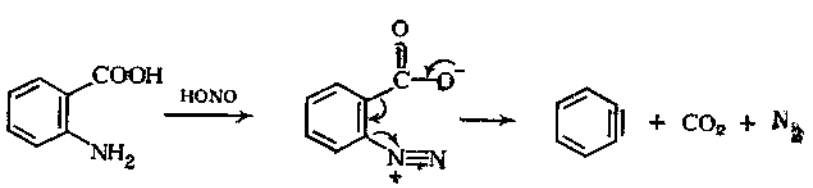
Механизму отщепления — присоединения содействуют электронные эффекты, которые благоприятствуют уходу водорода из бензольного кольца в виде протона. Относительная реакционная способность зависит также от галогена. Для реакции арилгалогенидов с KNH_2 в жидком аммиаке определен следующий порядок реакционной способности: $Br > I > Cl \gg F$ [74] Этот порядок интерпретируют как результат совместного действия двух эффектов. Порядок изменения индукционного эффекта, облегчающего отрыв протона: $F > Cl > Br > I$, однако он перекрывается обратным порядком изменения способности уходящей группы к отрыву: $I > Br > Cl > F$, отражающим прочность связей. В случае металлорганических оснований в апротонных растворителях доминирующим фактором является кислотность водорода, и порядок реакционной способности следующий: $F > Cl > Br > I$ [75].

Присоединение нуклеофилов, таких как аммиак, спирты или их сопряженные основания, к дегидробензолу протекает очень быстро. Полагают, что эти нуклеофильные присоединения включают захват нуклеофила дегидробензолом с последующим протонированием, приводящим к замещенному бензолу [76]:



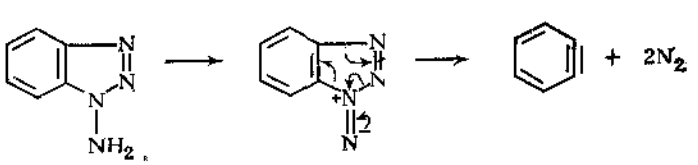
Некоторые доказательства двухстадийного механизма можно получить, рассмотрев влияние заместителей на направление нуклеофильного присоединения. Электроноакцепторные заместители способствуют присоединению нуклеофила к наиболее удаленному концу «тройной связи», поскольку это позволяет максимально стабилизовать возникающий отрицательный заряд. Селективность обычно не высока, и из монозамещенных дегидробензолов образуются оба возможных продукта [77].

Кроме катализуемого основаниями элиминирования галогеноводорода из галогенбензола существуют также другие методы генерирования дегидробензола; некоторые из них часто используют для препаративных целей. Вероятно, наиболее удобным методом является диазотирование о-аминобензойных кислот [78]. После диазотирования происходит синхронная потеря азота и диоксида углерода, и образуется дегидробензол:

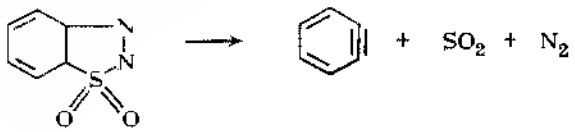


Образование дегидробензола таким образом возможно в присутствии различных соединений, с которыми он быстро реагирует. На схеме 7.8 приведены некоторые специфические примеры.

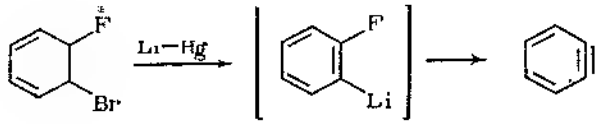
Окисление 1-аминобензотриазола в мягких условиях также служит источником дегидробензола. Окисленный интермедиат разлагается с выделением двух молекул азота [79]:



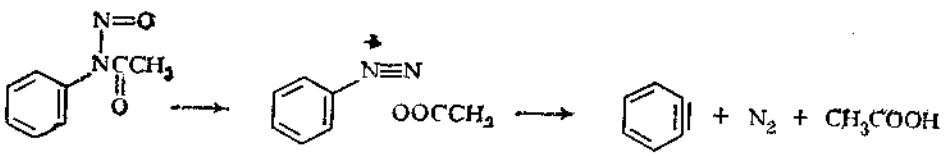
Источником дегидробензола может служить еще одно гетероциклическое соединение — бензотиадиазол-1,1-диоксид, который разлагается с элиминированием азота и диоксида серы [80]:



Дегидробензол можно также получить из *о*-дигалогенаренов. Реакция с амальгамой лития (или магния) приводит к металлорганическому соединению, которое разлагается с элиминированием галогенида лития. Обычно в этой реакции используют *о*-фторбромбензол [81]:

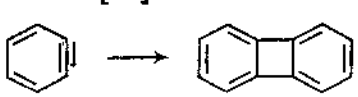


Диазотирование замещенных анилинов алкилнитритами в уксусном ангидриде также приводит к дегидробензолу [82]. Этот процесс включает несколько стадий. Ключевым интермедиатом является соответствующий N-нитрозоацетанилид; было показано, что эти соединения, полученные отдельно, также могут служить предшественниками дегидробензола. Как описано в разд. 12.3 кн. 1, нитрозоацетанилиды могут быть источником ионных пар арилдиазонийацетата:

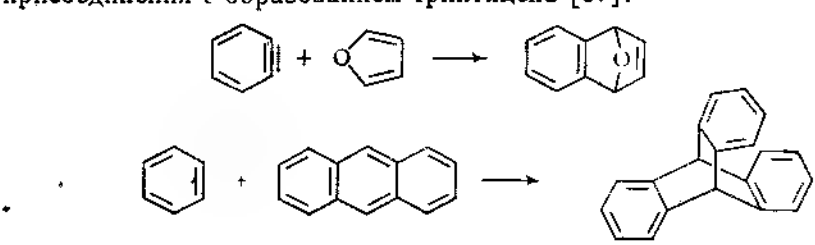


Если условия реакции таковы, что ацетат-ион действует как основание и отрывает протон из *орто*-положения, то выделяется азот и образуется дегидробензол [83]. Особенно хорошими субстратами для образования дегидробензола через N-нитрозоацетанилид являются *о-трет*-бутиланилины, очевидно потому, что *трет*-бутильная группа пространственно ускоряет элиминирование азота [84].

Если дегидробензол генерируют в присутствии ненасыщенных молекул, то наблюдается присоединение по сильно напряженной «тройной связи». Дегидробензол способен димеризоваться, так что в отсутствие другого нуклеофила или реакционноспособного ненасыщенного соединения, образуется бифенилен [85]:



Одним из лучших реагентов для реакции с дегидробензолом являются фураны и циклопентадиеноны, которые дают продукты [4 + 2]-циклоприсоединения [86]. Антрацен также вступает в реакцию циклоприсоединения с образованием триптицена [87]:

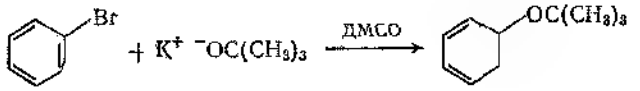


Изучена стереохимия [2 + 2]- и [2 + 4]-циклоприсоединений. Для дихлорэтиленов [2 + 2]-присоединение не стереоспецифично, однако для диенов [4 + 2]-присоединение является стереоспецифичным *цис*-присоединением. Таким образом, дегидробензол ведет себя аналогично этиленам в основном состоянии, вступая в синхронное [2 + 4]-циклоприсоединение и в асинхронные [2 + 2]-присоединения [88].

Некоторые типы соединений, которые можно получить через промежуточные дегидробензолы, приведены на схеме 7.8.

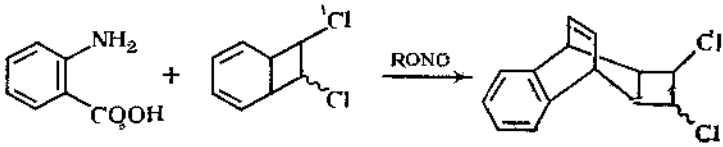
СХЕМА 7.8. НЕКОТОРЫЕ СИНТЕЗЫ ЧЕРЕЗ ДЕГИДРОБЕНЗОЛЬНЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ

(1) [88*а*]



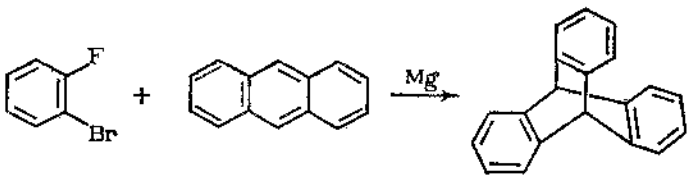
(42–46%)

(2) [88*б*]



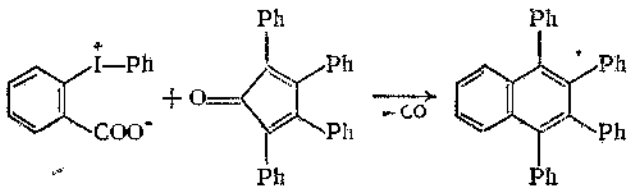
(40%)

(3) [88*в*]



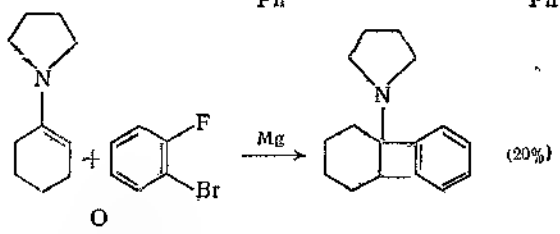
(28%)

(4) [88*г*]



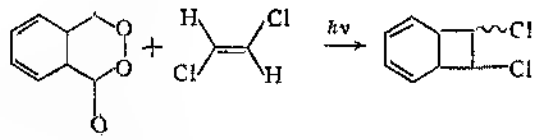
(82–90%)

(5) [88*д*]



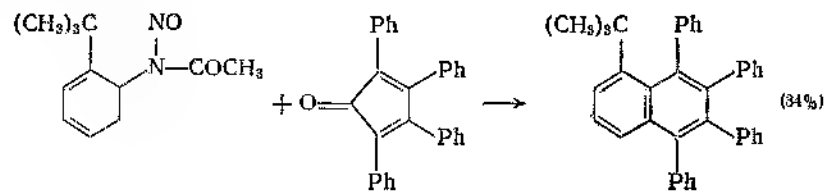
(20%)

(6) [88*е*]



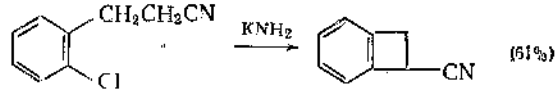
(18–35%)

(7) [88*ж*]



(34%)

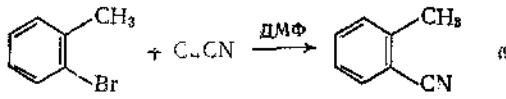
(8) [88*з*]



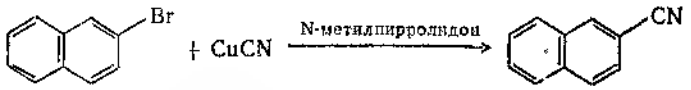
(61%)

СХЕМА 7.9. ПОЛУЧЕНИЕ АРИЛЦИАНИДОВ ИЗ ГАЛОГЕНАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

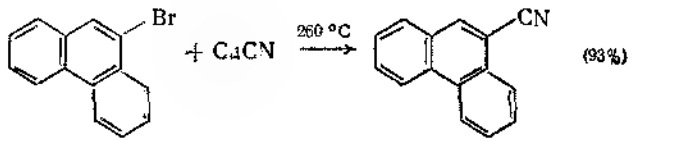
(1) [89]



(2) [89а]



(3) [89б]

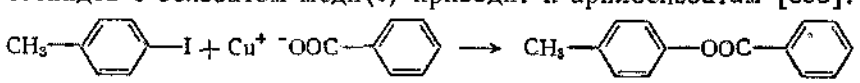


7.2.4. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ, КАТАЛИЗУЕМОЕ МЕДЬЮ

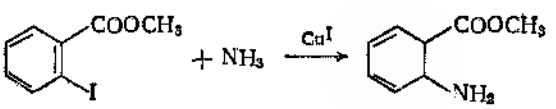
Механизм ряда реакций нуклеофильного ароматического замещения не укладывается в предложенные ранее схемы Такими реакциями являются катализуемые медью реакции замещения галогена в ароматическом ядре.

Наиболее важной реакцией является синтез ароматических нитрилов нагреванием арилгалогенидов с цианидом меди(I). Некоторые примеры этой реакции приведены на схеме 7.9.

Существует несколько родственных реакций с участием других нуклеофилов, которые, по крайней мере до настоящего времени, не нашли широкого синтетического применения. Например, нагревание арилгалогенидов с бензоатом меди(I) приводит к арилбензоатам [89а]:



Другим примером является быстрое замещение иода аммиаком в присутствии трифторметилсульфоната меди(I) [90]:



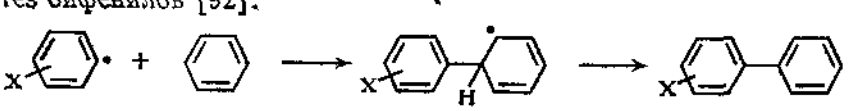
Область применения этих двух типов реакций до сих пор хорошо не определена. Полагают, однако, что они протекают через медьорганические частицы, образующиеся из арилгалогенида [91]:

$$ArX + CuI \longrightarrow Ar{-}Cu{-}X$$

$$Ar{-}Cu{-}X + Nu: \longrightarrow Ar{-}Nu + CuI + X^-$$

7.3. ЗАМЕЩЕНИЕ С УЧАСТИЕМ СВОБОДНЫХ АРИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ

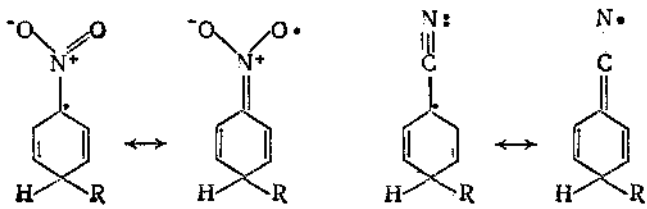
Возможно, что наиболее полезным применением реакций ароматического замещения, протекающих по радикальному механизму, является синтез бифенилов [92]:



Арильный радикал генерируется в присутствии избытка второго ароматического соединения, которое подвергается замещению. Можно использовать любой из нескольких способов получения арильных радикалов.

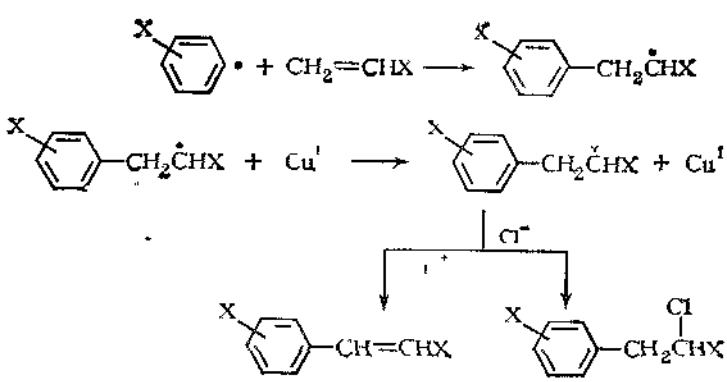
Вероятно, наиболее общим является разложение диазониевого иона, но возможно также и термическое разложение N-нитрозоацетанилидов или ароилпероксидов. Некоторые примеры приведены на схеме 7.10.

Ограничения синтетического использования реакции ароматического радикального замещения обусловлены тем, что ориентирующие влияния заместителей в реакциях радикального замещения невелики. Измерены некоторые факторы парциальных скоростей для замещения; для неполярных радикалов, таких как фенил, они попадают в довольно узкий интервал 0,5—6,5 [93]. Это означает, что при радикальном замещении заместители слабо влияют на стабильность переходных состояний. В результате гомолитическое ароматическое замещение обычно приводит к смеси всех возможных продуктов замещения в сравнимых количествах. Наибольшее направляющее влияние отмечено для нитро- и циано-групп. В отличие от сильного *мета*-ориентирующего влияния при электрофильном замещении эти группы направляют замещение в *орто*- и *пара*-положения; такое различие обусловлено способностью этих заместителей делокализовать неспаренный электрон:



Вследствие слабого орентирующего влияния монозамещенное ароматическое соединение дает сравнимые количества *о*-, *м*- и *п*-замещенных продуктов при атаке арильными радикалами. Это положение иллюстрирует пример 4 на схеме 7.10.

Арильные радикалы можно использовать для введения алкильных заместителей в ароматическое ядро. Арильный радикал генерируется при разложении арилдиазониевого иона, катализуемом медью, и затем атакует алкен. Образующийся радикал окисляется Cu^{II} с образованием карбениевого иона, который превращается в алкен или галогенид:



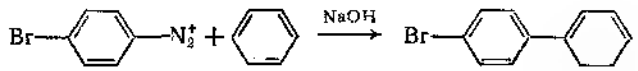
Эту реакцию называют *реакцией арилирования по Меервейну*. На схеме 7.10 приведено несколько примеров этой реакции.

Гомолитическое ароматическое замещение может также происходить как реакция с переносом электрона даже в отсутствие катализаторов — переходных металлов. Например, облучение раствора енолята ацетона в жидком аммиаке с любым галогенбензолом приводит к фенил-

СХЕМА 7.10 РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ, ПРОТЕКАЮЩИЕ ЧЕРЕЗ РАДИКАЛЬНЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ

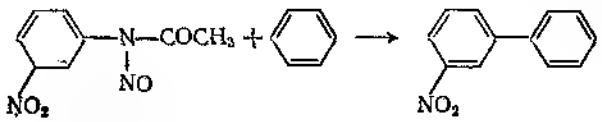
Арилирование ароматических соединений

(1) [93а]



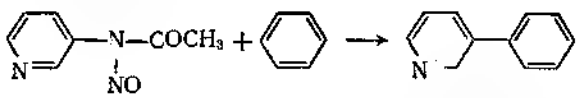
(35%)

(2) [92]



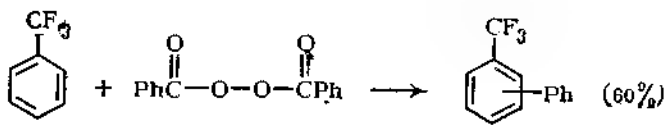
(56%)

(3) [93б]



(39%)

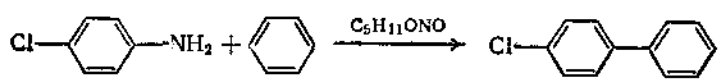
(4) [93в]



(60%)

o : *м* : *п* = 0,5 : 1 : 1

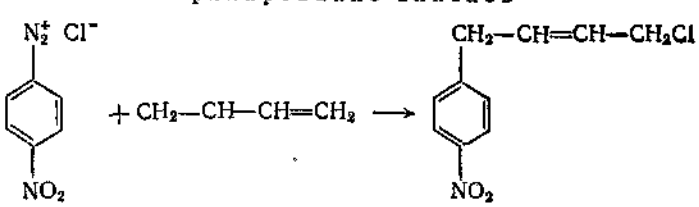
(5) [93г]



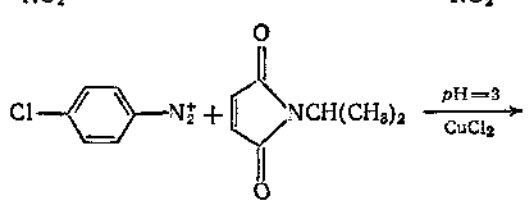
(48%)

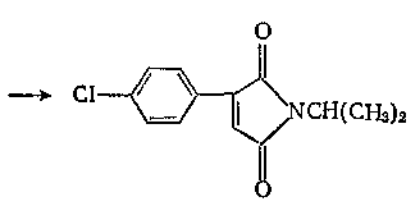
Арилирование алкенов

(6) [93д]



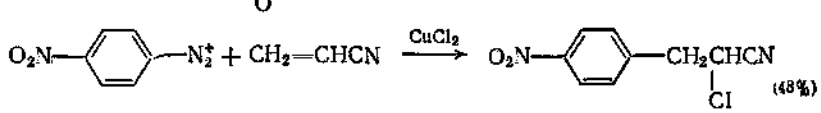
(7) [93е]





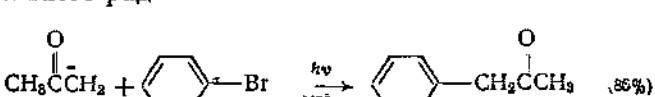
(51%)

(8) [93ж]



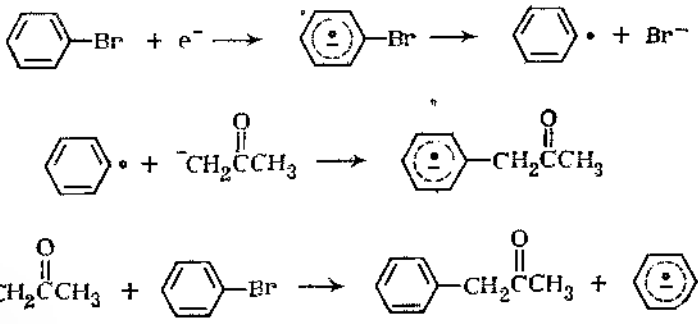
(48%)

ацетону [95]. Предложенный механизм включает перенос электрона, разложение образовавшегося ароматического радикал-аниона и комбинацию фенильного радикала с енолятом:

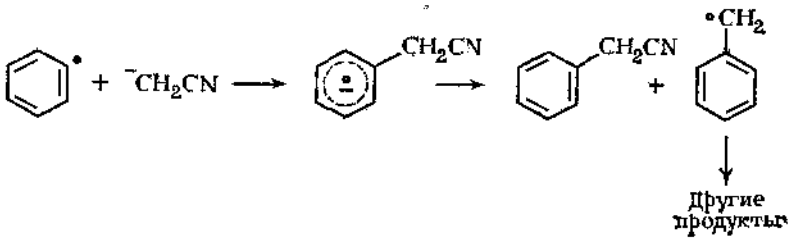


(85%)

Реакция имеет цепной характер, так как радикал-анион фенилацетона может переносить электрон к бромбензолу.

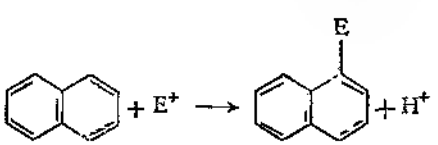


Аналогичная реакция происходит при использовании α-цианокарбанионов, но выходы продукта алкилирования сильно уменьшаются вследствие образования побочных продуктов в результате выброса цианид-иона из радикал-аниона [96].



7.4. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

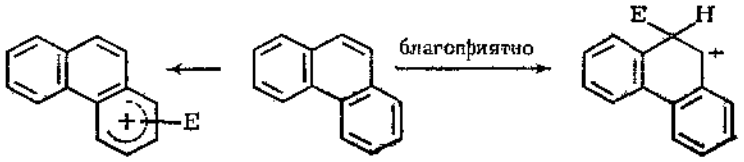
Полициклические ароматические соединения — нафталин, антрацен, фенантрен и высшие аналоги — вступают в те же реакции, которые подробно обсуждены для производных бензола Поэтому знакомство с реакциями замещения в полициклических системах требует только некоторой общей дополнительной информации относительно реакционной способности этих циклических систем и селективности положений в них. Нафталин более реакционноспособен, чем бензол Для него существует кинетическая предпочтительность замещения в положение 1:



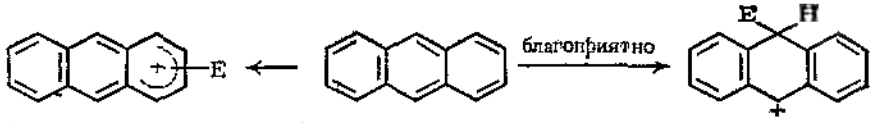
Два фактора. могут привести к преобладанию замещения в положение 2. Если электрофил очень объемист, то водород соседнего кольца мешает вступлению заместителя в положение 1 и атака предпочтительно идет в положение 2 В условиях обратимого замещения, когда контролирующим фактором является термодинамическая устойчивость, предпочтительно замещение по С-2. В качестве примера можно привести сульфирование: низкотемпературная реакция приводит к 1-сульфокислоте, а при высокой температуре образуется 2-изомер.

Фенантрен и антрацен значительно более реакционноспособны, чем бензол, причем замещение предпочтительно проходит в центральном

кольце. Очевидность такого поведения следует из простых резонансных «соображений». σ-Комплексы, возникающие при замещении в центральном кольце, имеют два нетронутых бензольных кольца. Общая резонансная стабилизация этого интермедиата больше, чем для интермедиата нафталинового типа, образующегося, если замещение проходит по *одному из концевых колец.*

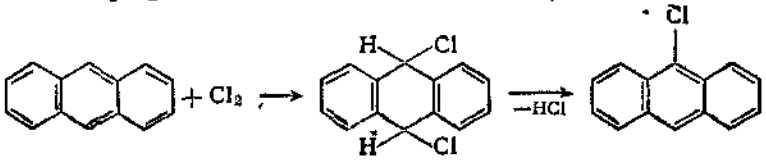


(возможны четыре изомера)

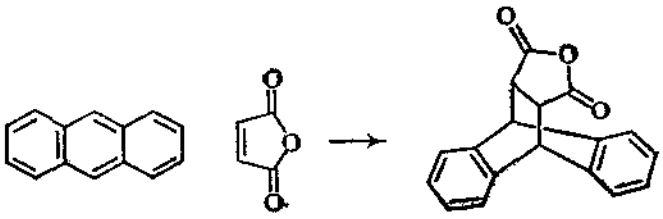


(возможны два изомера)

Фенантрен и антрацен в условиях проведения некоторых реакций замещения могут вступать в реакции присоединения. Галогенирование и нитрование могут частично протекать через промежуточные продукты присоединения [97]:



Хорошо установлена способность циклической системы антрацена вступать в реакции синхронного циклоприсоединения [98] (см. разд. 6.1):



Эта тенденция возникает потому, что при нарушении ароматического сопряжения центрального кольца не теряется резонансная стабилизация, поскольку два бензольных кольца стабилизованы почти также, как антраценовая система. Например, расчетами по методу молекулярных орбиталей Дьюра [99] определили, что энергия резонансной стабилизации двух бензольных колец составляет 1,74 эВ, тогда как для одного антраценового кольца она равна 1,60 эВ. Это указывает на то, что присоединение сопровождается даже небольшим *выигрышем* в энергии резонанса.

Реакционная способность многочисленных полициклических ароматических углеводородов обсуждается в книге Клара [100]. По мере увеличения размеров молекулы возрастает склонность к реакциям присоединения по центральной части молекулы.

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

G. A. Olah (ed.), Friedel-Crafts and Related Reactions, V. 1—IV. Interscience, New York, NY, 1962—1964.
G. A. Olah, Friedel — Crafts Chemistry. Wiley — Interscience, New York, NY, 1973.
R. O. C. Norman, R. Taylor, Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds, Elsevier, Amsterdam, 1965.
L. M. Stock, Aromatic Substitution Reactions. Prentice — Hall. Englewood, Cliffs, NJ, 1968.

НИТРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

J. G. Hoggett, R. B. Moodie, J. R. Penton, K. Schofield, Nitration and Aromatic Reactivity, Cambridge University Press, Cambridge, 1971.

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ ЯДРЕ

J. Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Elsevier, Amsterdam, 1968.

ДЕГИДРОБЕНЗОЛЬНЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ

G. Wittig, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 731 (1965), *H. Heaney*, Chem. Rev. 62, 81 (1962).

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

E. Clar, Polycyclic Hydrocarbons, Academic Press, New York, NY, 1964 [*Э. Клар.* Полициклические углеводороды. М., «Химия», 1971, т. 1, 442 с.; т. 2, 556 с.].

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *R. J. Gillespie, J. Graham, E. D. Hughes, C. K. Ingold, E. R. A. Peeling*, J. Chem. Soc., 2504 (1950).
2. *C. K. Ingold, D. J. Millen, N. G. Poole*, J. Chem. Soc., 2576 (1950).
3. *D. R. Goodard, E. D. Hughes, C. K. Ingold*, J. Chem. Soc., 2559 (1950); *D. J. Millen* J. Chem. Soc., 2606 (1950).
4. *E. D. Hughes, C. K. Ingold, R. I. Reed*, J. Chem. Soc., 2400 (1950); *J. G. Hoggett, R. B. Moodie, K. Schofield*, J. Chem. Soc. B, 1 (1969).
5. *A. K. Sparks*, J. Org. Chem. 31, 2299 (1966).
6. *S. J. Kuhn, G. A. Olah*, J. Am. Chem. Soc. 83, 4564 (1961); *G. A. Olah, S. J. Kuhn*, J. Am. Chem. Soc. 84, 3684 (1962).
6а. *G. R. Robertson*, Org. Synth. I, 389 (1932) [СОП, 1, 293 (1949)].
6б. *H. M. Fitch*, Org. Synth. III, 658 (1955) [СОП, 4, 374 (1953)].
6в. *R. Q. Brewster, B. Williams, R. Phillips*, Org. Synth. III, 337 (1955) [СОП, 3, 214 (1952)].
6г. *C. A. Fetscher*, Org. Synth. IV, 735 (1963) [СОП, 5, 9 (1964)].
6д. *R. E. Buckles, M. P. Bellis*, Org. Synth. IV, 722 (1963) [СОП, 5, 49 (1954)].
6е. *S. J. Kuhn, G. A. Olah*, J. Am. Chem. Soc. 83, 4564 (1961).
6ж. *C. A. Cupas, R. L. Pearson*, J. Am. Chem. Soc. 90, 4742 (1968).
7. *C. L. Coon, W. G. Blucher, M. E. Hull*, J. Org. Chem. 38, 4243 (1973).
8. *C. A. Cupas, R. L. Pearson*, J. Am. Chem. Soc. 90, 4742 (1968).
9. *L. M. Stock, F. W. Baker*, J. Am. Chem. Soc. 84, 1661 (1962).
10. *L. J. Andrews, R. M. Keefer*, J. Am. Chem. Soc. 81, 1063 (1959); *R. M. Keefer, L. J. Andrews*, J. Am. Chem. Soc. 82, 4547 (1960); *L. J. Andrews, R. M. Keefer*, J. Am. Chem. Soc. 79, 5169 (1957).
11. *L. M. Stock, A. Himoe*, J. Am. Chem. Soc. 83, 4605 (1961).
12. *E. Berliner, J. C. Powers*, J. Am. Chem. Soc. 83, 905 (1961).
13. *W. C. Baird, Jr., J. H. Surridge*, J. Org. Chem. 35, 3436 (1970).
14. *J. R. Barnett, L. J. Andrews, R. M. Keefer*, J. Am. Chem. Soc. 94, 6129 (1972).
14а. *G. A. Olah, S. J. Kuhn, B. A. Hardie*, J. Am. Chem. Soc. 86, 1055 (1964).
14б. *E. Hope, G. F. Riley*, J. Chem. Soc. 121, 2510 (1922).
14в. *J. Schultz, M. A. Goldberg, E. P. Ordas, C. Carsch*, J. Org. Chem. 11, 320 (1946).
14г. *M. M. Robison, B. L. Robison*, Org. Synth. IV, 947 (1963) [СОП, 8, 59 (1958)].
14д. *W. A. Wisansky, S. Ansbacher*, Org. Synth. III, 138 (1955) [СОП, 4, 93 (1953)].
14е. *V. H. Wallingford, P. A. Krueger*, Org. Synth. II, 349 (1943) [СОП, 2, 273 (1949)].
14ж. *D. E. Janssen, C. V. Wilson*, Org. Synth. IV, 547 (1963) [СОП, 8, 22 (1958)].
14з. *H. Suzuki*, Org. Synth. 51, 94 (1971).
15. *S. H. Sharman* J. Am. Chem. Soc. 84, 2945 (1962).
16. *L. Schmerling, J. P. West*, J. Am. Chem. Soc. 76, 1917 (1964).
17. *A. A. Khalaf, R. M. Roberts*, J. Org. Chem. 35, 3717 (1970).
18. *R. M. Roberts, D. Shiengthong*, J. Am. Chem. Soc. 86, 2851 (1964).
19. *H. Jungk, C. R. Smoot, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. 78, 2185 (1956).
20. *G. A. Olah, S. Kobayashi, M. Tashiro*, J. Am. Chem. Soc. 94, 7448 (1972).

21 *G. A. Olah, S. H. Flood, S. J. Kuhn, M. E. Moffatt, N. A. Overchuck*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1046 (1964)
22 *G. A. Olah, S. H. Foold, M. E. Moffatt*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1060 (1964).
23 *A. Schriesheim*, in: Friedel—Crafts and Related Reactions, V. II, G. Olah (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, Chapter XVIII
24. *S. H. Patinkin, B. S. Friedman*, in: Friedel—Crafts and Related Reactions, V. II, G. Olah (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, Chapter XIV
25 *R. H. Allen, L. D. Yats*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2799 (1961)
25a *E. M. Schultz, S. Mickey*, Org. Synth. **III**, 343 (1955) [СОП, **4**, 219 (1953)].
25б. *W. T. Smith, Jr., J. T. Sellas*, Org. Synth. **IV**, 702 (1963) [СОП, **4**, 526 (1953)].
25в *C. P. Krimmel, L. F. Thielen, E. A. Brown, W. J. Heidtke*, Org. Synth. **IV**, 960 (1963) [СОП, **5**, 73 (1954)]
25г *A. A. Khalaf, R. M. Roberts*, J. Org. Chem. **37**, 4227 (1972).
25д *R. E. Ireland, S. W. Baldwin, S. C. Welch*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2056 (1972).
26 *A. A. Khalaf, R. M. Roberts*, J. Org. Chem. **34**, 3571 (1969)
27 *A. A. Khalaf, R. M. Roberts* J. Org. Chem. **37**, 4227 (1972)
28 *F. R. Jensen, G. Goldman*, in: Friedel—Crafts and Related Reactions, V. III, G. Olah (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, Chap. XXXVI
29 *L. Friedman, R. J. Honour*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6344 (1969)
30 *G. A. Olah, S. Kobayashi*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6964 (1971)
31 *H. C. Brown, G. Marino, L. M. Stock*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 3310 (1959); *H. C. Brown, G. Marino*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 5611 (1959), *G. A. Olah, M. E. Moffatt, S. J. Kuhn, B. A. Hardie*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 2198 (1964)
32 *W. E. Bachmann, W. J. Horton*, J. Am. Chem. Soc. **69**, 58 (1947)
33 *Y. Kanaoka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa, Y. Ban*, Chem. Pharm. Bull. (Japan) **12**, 773 (1964), *T. Kametani, S. Takano et al.* J. Heterocycl. Chem. **6**, 49 (1969)
34 *E. J. Eisenbraun, C. W. Hinman, J. M. Springer, J. W. Burnham, T. S. Chou, P. W. Flanagan, M. C. Hamming*, J. Org. Chem. **36**, 2480 (1971)
34а *R. Adams, C. R. Noller* Org. Synth. **I**, 109 (1941) [СОП, **1**, 104 (1949)]
34б *C. F. H. Allen* Org. Synth. **II**, 3 (1943) [СОП **2**, 77 (1949)]
34в. *O. Grummitt, E. I. Becker, C. Miesse* Org. Synth. **III**, 109 (1955) [СОП, **4**, 87 (1953)]
34г *F. J. Villani, M. S. King* Org. Synth. **IV**, 88 (1963) [СОП, **9**, 12 (1959)].
34д *J. L. Leiserson, A. Weissberger*, Org. Synth. **III**, 183 (1955) [СОП, **4**, 524 (1953)].
34е. *L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau, J. Jacques*, Org. Synth. **53**, 5 (1973).
34ж *H. R. Snyder, F. X. Werber*, Org. Synth. **III**, 798 (1955)
34з *E. L. Martin, L. F. Fieser* Org. Synth. **II**, 569 (1943) [СОП, **2**, 448 (1949)]
34и *C. E. Olson, A. F. Bader*, Org. Synth. **IV**, 898 (1963)
34к. *M. B. Floyd, G. R. Allen, Jr.*, J. Org. Chem. **35**, 2647 (1970)
35 *R. C. Fuson, C. H. McKeever*, Org. React. **1**, 63 (1942) [ОР, **1**, 84—114 (1948)], *G. A. Olah, S. H. Yu*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 2293 (1975).
36 *H. E. Ungnade, E. W. Crandall*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2209 (1949).
37 *N. N. Crounse*, Org. React. **5**, 290 (1949) [ОР, **5**, 271 (1951)], *W. E. Truce*, Org. React. **9**, 37 (1957) [ОР, **9**, 45 (1951)], *P. E. Spoerri, A. S. DuBois*, Org. React. **5**, 387 (1949) [ОР, **5**, 284 (1951)]
37а *O. Grummitt, A. Buck*, Org. Synth. **III**, 195 (1955) [СОП, **3**, 481 (1952)].
37б *G. H. Coleman, D. Craig*, Org. Synth. **II**, 583 (1955) [СОП, **2**, 464 (1949)]
37в *R. C. Fuson, E. C. Horning, S. P. Rowland, M. L. Ward*, Org. Synth. **III**, 549 (1955) [СОП, **3**, 17 (1952)]
37г. *K. C. Gulati, S. R. Seth, K. Venkataraman*, Org. Synth. **II**, 522 (1943) [СОП, **2**, 531 (1949)].
37д *E. Campaigne, W. L. Archer*, Org. Synth. **IV**, 331 (1963) [СОП, **5**, 22 (1954)].
37е *C. D. Hurd, C. N. Webb* Org. Synth. **I**, 217 (1941) [СОП, **1**, 196 (1949)].
37ж *J. H. Wood, R. W. Bost*, Org. Synth. **IV**, 98 (1955) [СОП, **3**, 74 (1952)].
38 *W. Kitching*, Organomet. Chem. Rev. **3**, 35 (1968).
39 *H. C. Brown, C. W. McGary, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 2300, 2306, 2310 (1955); *A. J. Kresge, H. C. Brown*, J. Org. Chem. **32**, 756 (1967)
40. *C. Perrin, F. H. Westheimer*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2773 (1963); *A. J. Kresge, J. F. Brennan* J. Org. Chem. **32**, 752 (1967).
41. *A. J. Kresge, M. Dubeck, H. C. Brown*, J. Org. Chem. **32**, 745 (1967).
42. *H. C. Brown, R. A. Wirkkala*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1447, 1453, 1456 (1966).
43а *M. O. Unger, R. A. Fouty*, J. Org. Chem. **34**, 18 (1969).
43б *R. F. Heck* J. Am. Chem. Soc. **90**, 5546 (1968).
43в *P. M. Henry* Tetrahedron Lett., 2285 (1968).
43г *R. F. Heck*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6707 (1969)
44 *A. McKillop, E. C. Taylor*, Adv. Organomet. Chem. **11**, 147 (1973).
45. *A. McKillop, J. D. Hunt, M. J. Zelesko, J. S. Fowler, E. C. Taylor, G. McGillivaray, F. Kienzle* J. Am. Chem. Soc. **93**, 4841 (1971); *E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop, J. D. Hunt*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4845 (1971)
46 *E. C. Taylor, H. W. Altland, R. H. Danforth, G. McGillivaray, A. McKillop*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 3520 (1970).
47 *H. Zollinger*, Azo and Diazo Chemistry, Interscience, New York, NY, 1961.

48. *J H Rudd*, Q Rev. Chem Soc **15**, 418 (1961); *C D. Ritchie, D. J. Wright*, J A Chem Soc **93**, 2425 (1971)
49 *E S Lewis, M P Hanson*, J Am Chem Soc **89**, 6268 (1967)
50. *H G Richey, J M Richey*, in Carbonium Ions, V II, G A. Olah, P v R. Schleyer (eds.) Wiley Interscience New York, NY, 1970, pp 922 931
51. *C. G Swain, J E Sheats, K. G Harbison*, J Am Chem Soc **97**, 783 (1975).
52 *T. Cohen, R. J. Lewarchik, J. Z Tarino*, J Am Chem Soc **96**, 7753 (1974)
53. *E. S Lewis, L D Hartung, B M McKay* J Am Chem Soc **91**, 419 (1969)
54. *C D. Ritchie, D J Wright*, J. Am Chem Soc **93**, 2423 (1971), *C. D Ritchie P O I Virtanen*, J Am Chem Soc **94**, 4966 (1972)
55 *J. K. Kochi*, J Am Chem Soc **79**, 2942 (1957); *S C Dickerman, K. Weiss, A. K Ingberman*, J Am Chem Soc **80**, 1904 (1958)
56 *N. Kornblum*, Org React **2**, 262 (1944) [OP, **2**, 285 (1950)].
57 *J B. Hendrickson*, J Am Chem Soc **83**, 1251 (1961).
58 *C E McKenna, T G Traylor*, J Am Chem Soc **93**, 2313 (1971).
59 *J F Bunnett H Takayama*, J Org Chem **33**, 1924 (1968)
60 *E S Lewis, L D Hartung, B M McKay*, J Am Chem Soc. **91**, 419 (1969)
61 *S C Dickerman, D J DeSousa, N Jacobsen*, J Org Chem **34**, 710 (1969).
62 *A Roe*, Org React **5**, 193 (1949) [OP **5**, 55 (1951)]
63. *C G. Swain, R J Rogers*, J Am Chem Soc **97**, 799 (1975).
64 *M S Newman, R H B Galt*, J Org Chem **25**, 214 (1960)
64*a* *G H. Coleman, W F Talbot*, Org Synth **II**, 542 (1943) [COII **2**, 467 (1949)].
64*b* *N Kornblum*, Org Synth **III**, 295 (1955) [COII, **3**, 203 (1955)]
64*c* *M M Robison, B L. Robison* Org Synth **IV**, 947 (1963) [COII, **8**, 59 (1958)
64*d* *H E Ungnade, E F Orwoll*, Org Synth **III**, 130 (1955) [COII, **3**, 117 (1955)].
64*e* *R N. Icke, C E Redemann, B. B. Wisegarver, G A Allen*, Org Synth. **III**, 56 (1955).
64*f* *J S Buck, W S Ide*, Org Synth **II**, 130 (1943) [COII **2**, 551 (1949)].
64*g* *F. D. Gunstone, S H Tucker* Org Synth **IV**, 160 (1963)
64*h* *J L. Hartwell*, Org Synth. **III**, 185 (1955) [COII, **3**, 467 (1955)].
64*i* *H J. Lucas, E R Kennedy*, Org Synth **II**, 351 (1943) [COII **2**, 278 (1949)].
64*k* *H Heaney J T. Millar* Org Synth **40**, 105 (1960)
64*l* *K G Rutherford, W Redmond*, Org Synth **43**, 12 (1963)
64*m* *G Schiemann, W Winkelmüller*, Org Synth **II**, 188 (1943) [COII, **2**, 244 (1949)]
64*n* *H T Clarke, R. R Read*, Org Synth **I**, 514 (1941) [COII, **1**, 391 (1949)].
64*o* *P A S Smith, B B Brown*, J Am Chem Soc **73**, 2438 (1957).
64*p* *E B Starkey* Org Synth **II**, 225 (1943) [COII, **2**, 227 (1949)].
65 *M J. Strauss*, Chem Rev **70**, 667 (1970)
66. *R P Taylor*, J Org Chem **35**, 3578 (1970).
67 *G P. Briner, J. Miller, M. Liveris P G Lutz*, J Chem Soc, 1265 (1954).
68 *J. Miller*, Aromatic Nucleophilic Substitution, Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1968 *F Pietra* Q Rev Chem Soc **23**, 504 (1969), *C F. Bernasconi*, in Aromatic Compounds, H Zollinger (ed.), University Park Press, Baltimore, MD, 1973 Chapter 2
68*a* *S D Ross, M Finkelstein*, J Am Chem Soc **83**, 2603 (1963).
68*b* *F Pietra, F Del Cima* J Org Chem **33**, 1411 (1968).
68*c* *H. Bader, A R Hansen F J McCarty* J Org Chem **31**, 2319 (1966).
68*d* *E J. Fendler, J H Fendler, N. L. Arthur, C. E Griffin*, J Org. Chem **37**, 812 (1972).
68*e* *R O Brewster, T Groening* Org Synth **II**, 445 (1943) [COII, **2**, 370 (1949)].
68*f* *M E Kuehne*, J Am Chem Soc **84**, 837 (1962)
68*g* *H R Snyder, E P Merica, C G. Force, E G White* J Am Chem Soc **80**, 4622 (1958).
69 *R W. Hoffmann*, Dehydrobenzene and Cycloalkynes, Academic Press, New York, NY, 1967
70. *O L. Chapman, K Mattes, C L McIntosh J. Pacansky, G. V. Calder, G Orr*, J. Am Chem Soc **95**, 6134 (1973)
71 *H E Simmons* J Am Chem Soc **83**, 1657 (1961).
72 *R Hoffman A Imamura, W J Hehre*, J Am Chem Soc **90**, 1499 (1968); *D. L. White J L. Whitten*, J Am Chem Soc **93**, 2858 (1971).
73. *J D. Roberts D A Semenow, H E Simmons, Jr., L. A. Carlsmith*, J Am. Chem. Soc **78**, 601 (1956)
74 *F. W. Bergstrom, R E Wright, C Chandler, W. A. Gilkey*, J. Org. Chem. **1**, 170 (1936).
75 *R Huisgen, J Sauer*, Angew Chem **72**, 91 (1960)
76 *J F. Bunnett, D A R Happer, M Patsch, C. Pyun, H. Takayama*, J Am Chem Soc **88**, 5250 (1966), *J F Bunnett, J K Kim*, J Am Chem Soc **95**, 2254 (1973).
77 *E. R Biehl, F Nieh, K C Hsu*, J Org Chem **34**, 3595 (1969)
78 *M. Stiles, R G Miller, U Burckhardt*, J Am Chem Soc **85**, 1792 (1963), *L Friedman, F M Logullo* I Org Chem **34**, 3089 (1969)
79 *C D Campbell, C. W Rees*, Proc Chem Soc. London, 296 (1964), J Chem Soc. C, 752.

80 *G. Wittig, R. W. Hoffmann*, Org. Synth. **47**, 4 (1967); *G. Wittig, R. W. Hoffmann*, Chem. Ber. **95**, 2718–2729 (1962).
81 *G. Wittig, L. Pohmer*, Chem. Ber. **89**, 1334 (1956); *G. Wittig*, Org. Synth. IV, 964 (1963) [COП **11**, 81 (1966)].
82. *A. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. R. Mitchell, A. K. Robertson, J. T. Sharp*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2563 (1972).
83. *D. L. Brydon, J. I. G. Cadogan, J. Cook, M. J. P. Harger, J. T. Sharp*, J. Chem. Soc. B, 1996 (1971); *C. Ruchardt, C. C. Tan*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **9**, 522 (1970).
84. *R. M. Franck, K. Yanagi*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5814 (1968).
85. *F. M. Logullo, A. H. Seitz, L. Friedman*, Org. Synth. **48**, 12 (1968).
86. *G. Wittig, L. Pohmer*, Angew. Chem. **67**, 348 (1955).
87. *L. Friedman, F. M. Logullo*, J. Org. Chem. **34**, 3089 (1969).
88. *M. Jones Jr., R. H. Levin*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6411 (1969).
88а. *M. R. V. Sahyun, D. J. Cram*, Org. Synth. **45**, 89 (1965).
88б. *L. A. Paquette, M. J. Kukla, J. C. Stowell*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 4920 (1972).
88в. *G. Wittig*, Org. Synth. **IV**, 964 (1963) [COП, **11**, 61 (1961)].
88г. *L. F. Fieser, M. J. Haddadin*, Org. Synth. **46**, 107 (1966).
88д. *M. E. Kuehne*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 837 (1962).
88е. *M. Jones, Jr., M. R. DeCamp*, J. Org. Chem. **36**, 2536 (1971).
88ж. *D. L. Brydon, J. I. G. Cadogan, J. Cook, M. J. P. Harger, J. T. Sharp*, J. Chem. Soc. B, 1996 (1971).
88з. *J. F. Bunnett, J. A. Skorcz*, J. Org. Chem. **27**, 3836 (1962).
89. *L. Friedman, H. Shechter*, J. Org. Chem. **26**, 2522 (1961).
89а. *M. S. Newman, H. Boden*, J. Org. Chem. **26**, 2525 (1961).
89б. *J. E. Catlen, C. A. Dornfeld, G. H. Coleman*, Org. Synth. **III**, 2.2 (1955) [COП **4**, 555 (1953)].
89в. *T. Cohen, A. H. Lewin*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 4521 (1966).
90. *T. Cohen, J. G. Traynham*, Tetrahedron Lett., 43 (1970).
91. *T. Cohen, J. Wood, J. G. Dietz Jr.*, Tetrahedron Lett., 3555 (1974).
92. *W. E. Bachmann, R. A. Hoffman*, Org. React. **2**, 224 (1944) [OP. **2**, 244 (1950)].
93. *G. H. Williams*, Homolytic Aromatic Substitution, Pergamon Press, London, 1960, *D. H. Hey*, Adv. Free-Radical Chem. **2**, 47 (1966).
93а. *M. Gomberg, W. E. Bachmann*, Org. Synth. **1**, 113 (1941) [COП **1**, 106 (1949)].
93б. *H. Rapoport, M. Look, G. J. Kelly*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 6293 (1952).
93в. *C. S. Rondestvedt, Jr., H. S. Blanchard*, J. Org. Chem. **21**, 229 (1956).
93г. *J. I. G. Cadogan*, J. Chem. Soc., 4257 (1962).
93д. *G. A. Ropp, E. C. Coyner*, Org. Synth. **IV**, 727 (1963) [COП. **4**, 380 (1953)].
93е. *C. S. Rondestvedt Jr., O. Vogl*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 2313 (1955).
93ж. *C. F. Koelsch*, J. Am. Chem. Soc. **65**, 57 (1943).
94. *C. S. Rondestvedt Jr.* Org. React. **11**, 189 (1960).
95. *R. A. Rossi, J. F. Bunnett*, J. Org. Chem. **38**, 1407 (1973).
96. *J. F. Bunnett, B. F. Gloor*, J. Org. Chem. **38**, 4156 (1973).
97. *P. B. D. de la Mare, J. H. Ridd* Aromatic Substitution, Academic Press, New York, NY, 1959, p. 174.
98. *W. E. Bachmann, I. B. Scott*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1458 (1948).
99. *M. J. S. Dewar, C. de Llano*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 789 (1969).
100. *E. Clar*, Polycyclic Hydrocarbons, V. 1, 2. Academic Press, New York, NY, 1964 [*Э. Клар* Полициклические углеводороды. М., Химия, 1971, т. 1, 442 с., т. 2, 506 с.].

ЗАДАЧИ

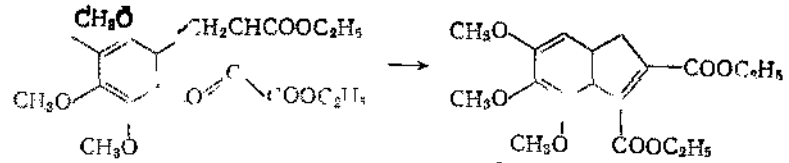
(Литература к задачам приведена на с. 438)

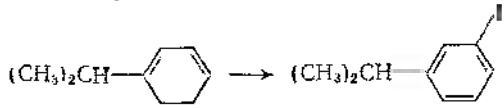
— 7.1. Укажите условия для проведения следующих превращений. Нет необходимости многостадийных реакций. Выбирайте условия, которые приведут к заданному изомеру как основному продукту.

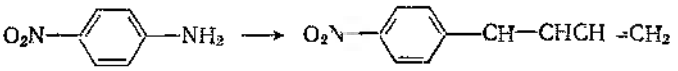
(*а*) $CH_3-C_6H_4-Br \rightarrow CH_3-C_6H_4-C{\equiv}N$

(*б*) $C_6H_4(I)-COOCH_3 \rightarrow C_6H_4(I)-COOCH_3$

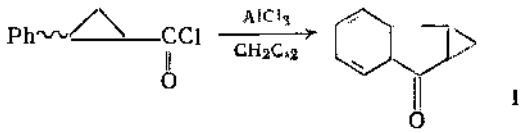
(*в*) $(CH_3)_3C-C_6H_4-C(CH_3)_3 \rightarrow (CH_3)_3C-C_6H_4-C(=O)CH_3$

(г) 

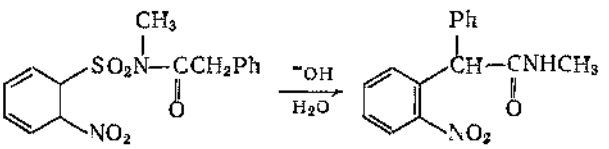
(д) 

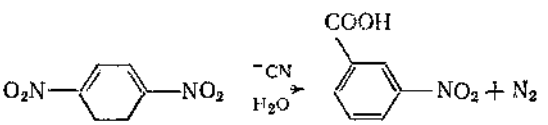
(е) 

— 7.2. Хлорангидриды *цис-* и *транс* 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты дают соединение (1) при обработке суспензией $AlCl_3$ в CH_2Cl_2. При использовании оптически активного хлорангидрида образуется рацемический продукт. Если реакцию прервать до ее завершения, то непрореагировавший хлорангидрид оказывается полностью рацемизованной смесью *цис транс* изомеров (15 : 85). Объясните наблюдаемые факты



— 7.3. Ниже приведены два примера менее распространенных реакций нуклеофильного замещения в ароматическом ядре. Предложите механизм каждой реакции

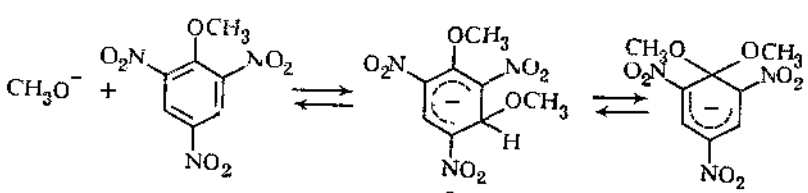
(а) 

(б) 

Дополнительные данные: если используют в качестве растворителя $H_2^{18}O$, то COOH содержит половину ^{18}O, имевшегося в $H_2{}^8O$.

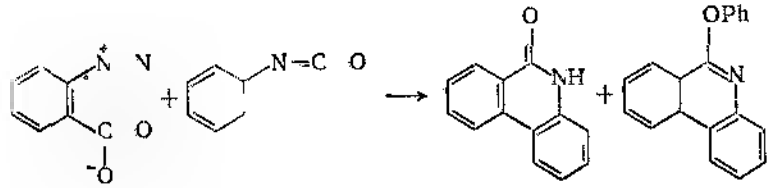
— 7.4. Если раствор 2,3-дибром-2,3-диметилбутана в бензоле обработать $AlCl_3$ и в реакционную смесь пропустить монооксид углерода, то получают 2,2,3,3-тетраметилинданон с выходом 73%. Этот же продукт (с выходом 54%) получают из 1,2-дибром-2,3-диметилбутана. Напишите механизмы образования продукта из обоих исходных веществ. Рассмотрите относительные скорости различных процессов, происходящих в этих реакциях.

— 7.5. Реакция 2,4,6-тринитроанизола с метоксильным ионом первоначально дает вещество (2) ($k = 950$ моль$^{-1}$·с$^{-1}$) при 25 °С, но затем (2) перегруппировывается в (3). Конечное равновесие сильно сдвинуто в сторону (3). Предложите объяснение первоначального образования (2) и большей устойчивости (3). Сопоставьте эти наблюдения с идеей кинетического и термодинамического контроля.

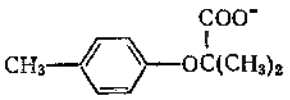


— 7.6. Раствор 1,3,5-тринитробензола в ацетоне, содержащем триэтиламин, быстро становится темно-красным. При добавлении эфира выпадает пурпурно-красное кристаллическое вещество, имеющее в УФ-спектре полосы при 464 и 555 нм и сильную полосу в ИК-спектре при 1700 см$^{-1}$. В ЯМР-спектре в ацетоне-d_6 имеются следующие сигналы: 8,35 (синглет, 2H), 6,8 (широкий синглет, 1H), 5,08 (триплет, $J = 5{,}5$ Гц, 1H), 3,49 (квартет, $J = 7$ Гц, 6H), 2,6 (дублет, $J = 5{,}5$ Гц, 2H), 2,17 (синглет, 3H), 1,42 м. д. (триплет, $J = 7$ Гц, 9H). Предложите структуру продукта.

— **7.7.** Генерирование дегидробензола в присутствии фенилизоцианата приводит к указанным ниже соединениям, хотя выход невысок. Объясните образование этих продуктов.



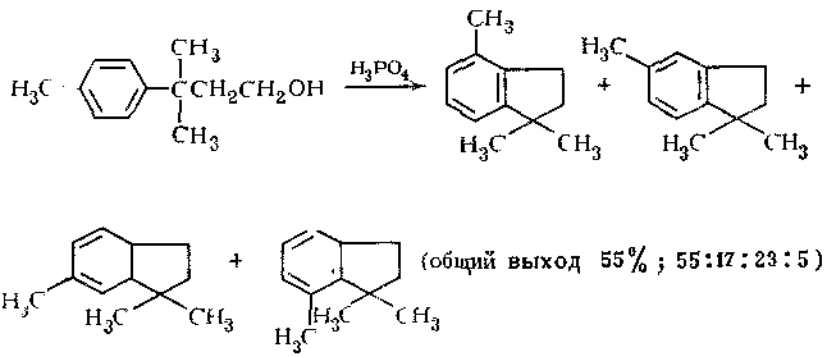
—**7.8.** При добавлении раствора брома и бромида калия к раствору соли (4) осаждается нейтральное соединение, *имеющее формулу* $C_{11}H_{13}BrO_3$. *Различные спектральные* данные указывают на то, что соединение не ароматично. Предложите структуру и обсудите значение образования этого соединения.



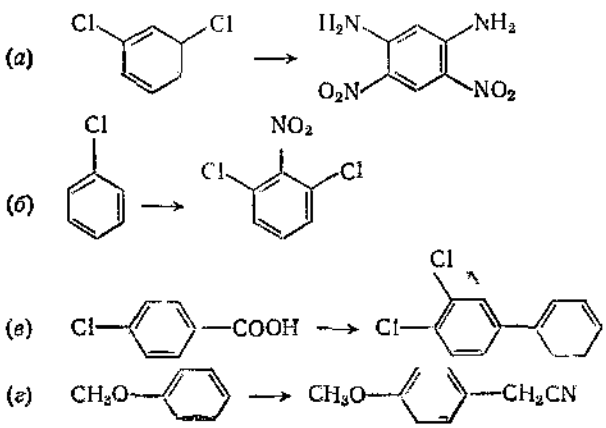
— **7.9.** Таллирование бензальдегида, бензилметилового эфира, бензойной кислоты, метилового эфира бензойной кислоты и фенилуксусной кислоты протекает первоначально в *орто* положение Объя ните эти наблюдения

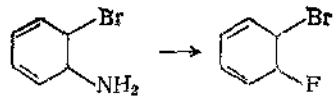
— **7.10.** Обработка 2,6 ди *трет* бутилфенола бромом в уксусной кислоте приводит к кристаллическому продукту (5) с т пл 69 71 °С, изомерному 4 бром-2,6-ди-*трет* бутилфенолу (6) Вещество (5) характеризуется сильными полосами в ИК-спектре при 1665 и 1640 $см^{-1}$ и полосой в УФ спектре при 252 нм ($\varepsilon = 13\,400$). При стоянии в водной *уксусной кислоте* соединение (5) *превращается в фенол (6). Предложите структуру вещества* (5)

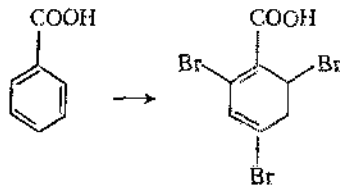
— **7.11.** Объясните образование продуктов следующей реакции:

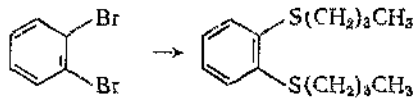


— **7.12.** Предложите последовательность реакций для синтеза следующих ароматических соединений из указанных ниже исходных веществ:

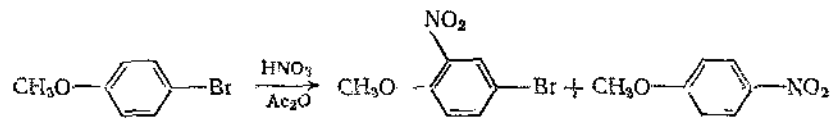


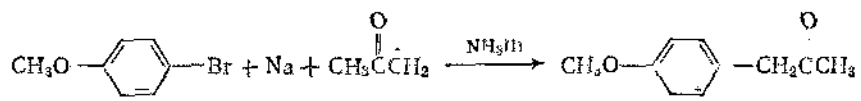
(д) 

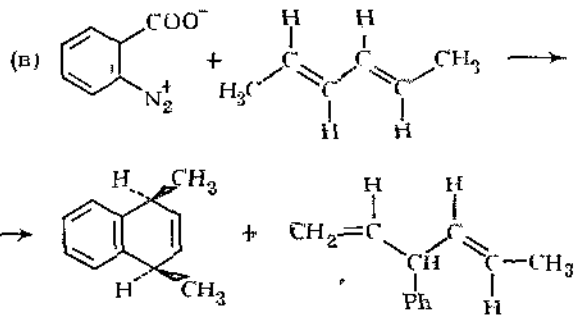
(е) 

(ж) 

— **7.13.** Напишите механизмы, объясняющие следующие реакции.

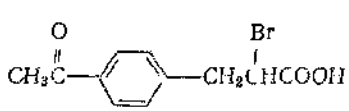
(а) 

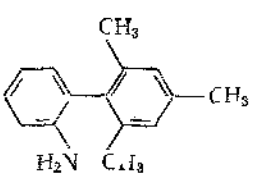
(б) 

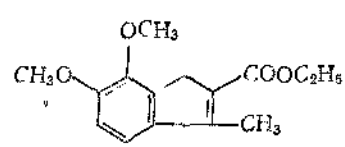
(в) 

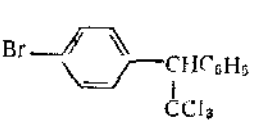
— **7.14.** На с. 248 приведен порядок изменения эффектов уходящих групп для реакций по механизму отщепления — присоединения, промотируемых литийорганическими соединениями, этот порядок противоположен случаю промотирования действием $NaNH_2$. Объясните более подробно, как природа используемого основания может влиять на порядок изменения реакционной способности уходящих групп. Используйте для объяснения диаграмму изменения потенциальной энергии относительно координаты реакции.

— **7.15.** Предложите схемы синтеза следующих соединений из легко доступных исходных веществ.

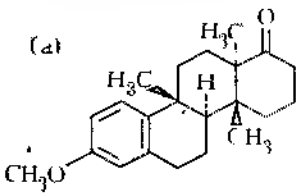
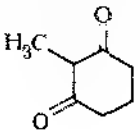
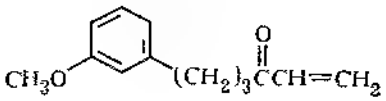
(а) 

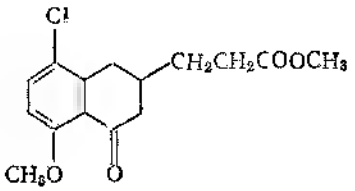
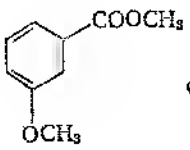
(б) 

(в) 

(г) 

— **7.16.** Реакции замещения в ароматическом ядре являются ключевыми стадиями в многостадийных синтезах с помощью которых осуществляются приводимые ниже превращения Предложите последовательность реакций, с помощью которых можно провести эти синтезы

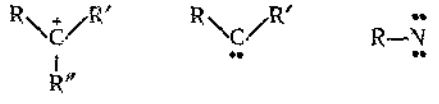
(*а*)  из  

(*б*)  из  $BrCH_2COOCH_3$ и $CH_3OOC(CH_2)_2COOCH_3$

ГЛАВА 8

РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ КАРБЕНОВ, НИТРЕНОВ И ДРУГИХ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ

Общей чертой реакций, описываемых в этой главе, является формальное участие в них интермедиатов с четным числом электронов, имеющих незаполненные орбитали низкой энергии. Наиболее известными из таких интермедиатов являются карбениевые ионы *. В разд. 8.4 и 8.5 даны примеры реакций фрагментации и перегруппировок карбениевых ионов, имеющих синтетическое значение; обсуждение этих реакций дополняет гл. 5 кн. 1, в которой в основном рассмотрены механизмы реакций. Важны также и нейтральные частицы, содержащие двухвалентный углерод и одновалентный азот, — *карбены* и *нитрены*.



карбениевый ион — карбен — нитрен

В первых двух разделах этой главы обсуждаются структура, образование и свойства этих высоко реакционноспособных частиц; в разд. 8.3 рассмотрены полезные в синтетическом плане реакции, в которых предполагается участие подобных интермедиатов. Современная теоретическая органическая химия допускает, что многие реакции, приписываемые карбенам и нитренам, могут осуществляться также и другими интермедиатами более высокой координации, которые объединяют под общим названием *карбеноидов* и *нитреноидов*. Часто трудно точно определить природу подлинного интермедиата в конкретном процессе, и многие реакции, с которыми мы столкнемся, страдают такой неопределенностью. Более того, для некоторых из реакций, которые будут здесь обсуждаться, вполне определенно показано, что свободные карбены или нитрены в них не участвуют, но они включены в данную главу, поскольку механизмы этих реакций весьма близки.

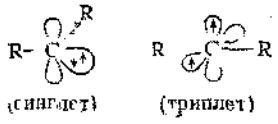
8.1. КАРБЕНЫ

8.1.1. СТРУКТУРА

Карбен в основном электронном состоянии может существовать в виде синглета или триплета в зависимости от того, находятся ли два несвязывающих электрона на одной и той же молекулярной орбитали

* В гл. 5 кн. 1 авторы справедливо указывают, что ионы типа R_3C^+ должны называться *карбениевыми*; название же *карбониевые* отвечает ионам, образующимся при присоединении протона (как в ионах аммония), например $^+CH_5$. В данной главе при переводе (в отличие от оригинала) принята именно эта терминология — *Прим. ред.*

со спаренными спинами или на двух орбиталях равной энергии с параллельными спинами.



(синглет) (триплет)

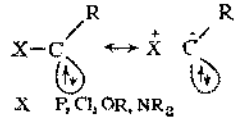
Эти две электронные конфигурации находят отражение как в различной геометрии и химической активности, так и в таком важном физическом свойстве, как магнетизм: синглетный карбен диамагнитен, а триплетный парамагнитен. Поэтому триплетные карбены можно исследовать с помощью ЭПР-спектроскопии.

При качественном описании связей в синглетном карбене предполагается sp^2-гибридизация атома углерода с двумя электронами на одной sp^2-гибридизованной орбитали и с одной свободной p-орбиталью Угол RCR′ несколько меньше, чем нормальный угол в 120° (если R и R′ малы), так как межорбитальное отталкивание должно быть наибольшим для более диффузной орбитали свободной пары электронов В триплетном карбене лиганды должны связываться с углеродом sp-гибридизованными орбиталями в линейном расположении с неспаренными электронами на двух взаимно ортогональных p-орбиталях.

Расчеты методом молекулярных орбиталей *ab initio* приводят к предсказанию следующих значений углов HCH для метилена (CH_2): ~135° для триплетного карбена и ~105° для синглетного, причем триплет должен иметь примерно на 10 ккал/моль более низкую энергию, чем синглет [1]

Экспериментальное определение геометрии CH_2 подтверждает теоретические предсказания. Угол HCH в триплетном состоянии, определенный путем анализа его спектра ЭПР, составляет 125—140°. Угол HCH в синглетном состоянии, оцененный с помощью электронной спектроскопии, равен 102°. Все доступные физические и химические доказательства согласуются с тем, что основное состояние является триплетным.

Заместители могут вызвать нарушение относительных энергий синглетного и триплетного состояний [2]. Обычно алкильные группы в качестве заместителей действуют так же, как водород, поэтому диалкилкарбены в основном состоянии триплетны. Предполагается, однако, что доноры свободных пар электронов должны в бо́льшей мере стабилизовать синглетное состояние, чем триплетное, за счет смещения π электронов на вакантную p-орбиталь.

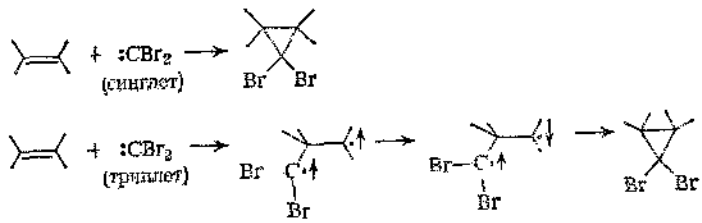


X F, Cl, OR, NR_2

Дигалогенкарбены — CF_2, CCl_2 и CBr_2 — характеризуются синглетным основным состоянием с углами XCX, равными 105° для дифторкарбена (данные микроволновой спектроскопии [3]) и 100 ± 10° для дихлор и дибромкарбенов (данные ИК-спектроскопии [4]).

Как предположил Скелл [5], реакционная способность карбенов в синглетном и триплетном состоянии должна быть различной В триплетном состоянии карбен является бирадикалом и следует ожидать, что он должен обладать такой же селективностью в реакциях с олефинами, как и другие частицы, содержащие неспаренные электроны В синглетном состоянии с его незанятой p-орбиталью карбен должен быть электрофильным реагентом и его реакционная способность по от-

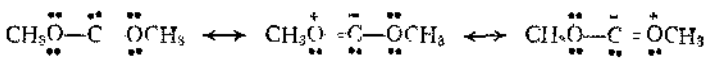
ношению к олефинам должна быть сходной с активностью других электрофильных частиц. В общем случае карбены присоединяются к алкенам с образованием производных циклопропана. В этом отношении типичен дибромкарбен. Синглетный дибромкарбен может участвовать в синхронном присоединении, а триплетный карбен — в ступенчатом процессе:



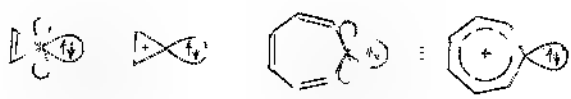
Как видно из табл. 8.1, сравнительная реакционная способность по отношению к избранным олефинам в бо́льшей мере соответствует электрофильным моделям (бромирование, эпоксидирование), чем радикальной модели (присоединение $\cdot CCl_3$).

Дихлоркарбен присоединяется аналогично к замещенным 2-арилпропенам с константой ρ — —0,62, что указывает на электрофильный характер этой частицы [6]. Значение ρ близко к наблюдавшемуся для образования π-комплексов замещенных стиролов с ионом серебра (0,77), но значительно меньше, чем для реакций гидратации (—4) или бромирования (—4,3) замещенных стиролов. Изучена относительная активность многих карбенов и карбеноидов по отношению к алкенам; полученные данные собраны и критически обсуждены в исчерпывающем обзоре [7].

Стабилизация синглетного состояния путем подачи электронов от соседних гетероатомов может привести к исчезновению электрофильных свойств карбена. Например, диметоксикарбен не обнаруживает электрофильности по отношению к алкенам [8]. Этот эффект был приписан эффективной передаче электронной плотности от атомов кислорода:



Делокализация π-электронов, сопровождающая внедрение двухвалентного углерода в сопряженные циклические системы, изучалась на примере интересных частиц — циклопропенилидена (1) и циклогептатриенилидена (2)



1 2

Если вакантная орбиталь в этих молекулах является частью π-системы, то дефицит электронов распространяется и на ароматическую π-систему. Эти карбены можно рассматривать как сопряженные основания ароматических ионов, циклопропениевого и тропилиевого, соответственно. Карбен циклопропенилиден (1) еще не получен, хотя известно его

ТАБЛИЦА 8.1. ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ СКОРОСТИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К АЛКЕНАМ [5]

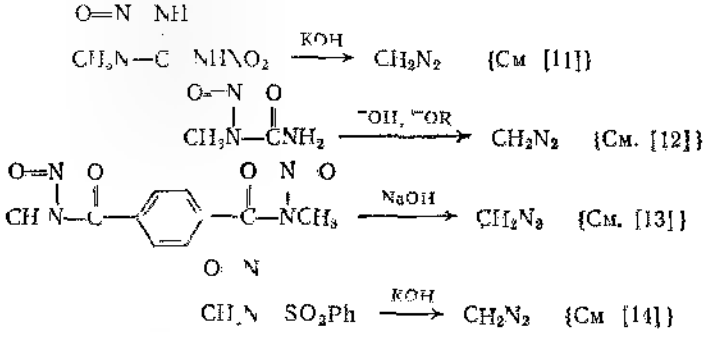
Алкены	$\cdot CCl_3$	:CBr_2	Br_2	Скорость эпоксидирования
Изобутилен	1,00	1,00	1,00	1,00
Стирол	> 19	0,4	0,6	0,1
2-Метилбутен	0,17	3,2	1,9	13,5

дифенильное производное [9]. Однако циклогептатриенилиден удалось получить и его реакционная способность, по-видимому, подтверждает слабую электрофильность делокализованных карбенов. Лучше всего он реагирует с алкенами, содержащими электроноакцепторные группы; в реакциях со стиролами значение ρ составляет около +1,0, что указывает на нуклеофильный характер действия карбена [10].

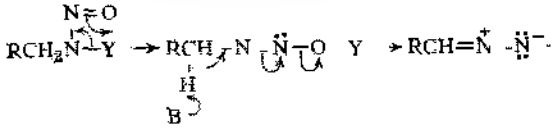
8.1.2. ОБРАЗОВАНИЕ КАРБЕНОВ

Существует несколько способов генерирования карбеновых интермедиатов. Наиболее общие из них приведены в табл. 8.2 и обсуждаются отдельно в последующих параграфах. Цель приводимого ниже предварительного обсуждения — установить некоторые пределы общности различных методов.

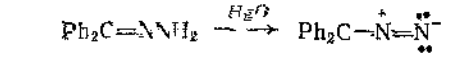
Весьма общей реакцией является разложение диазосоединений до карбенов. В качестве примеров можно упомянуть как простейшее диазосоединение — диазометан, так и диарилдиазометаны и диазосоединения, в которых один или оба заместителя — ацильные группы. Ограничением этого метода в некоторых случаях оказывается невозможность синтеза требуемого диазосоединения. Диазоалканы с низкой молекулярной массой токсичны и нестабильны; обычно их используют в момент образования, а не выделяют в свободном состоянии. Простые алифатические диазосоединения синтезируют из производных соответствующих аминов. Так, например, все исходные вещества, обычно используемые в синтезе диазометана, являются производными метиламина:



Детали катализуемого основаниями разложения несколько изменяются от случая к случаю, но всегда оно проходит через две обязательные стадии [15]. Ацильный или сульфонильный заместитель мигрирует от азота к кислороду N-нитрозогруппы. За этой миграцией следует депротонирование углеводородного заместителя и элиминирование кислорода вместе со связанной с ним группой:

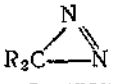
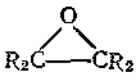


Диазосоединения могут быть получены также окислением соответствующих гидразонов, например [16]:

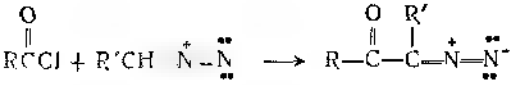


Этот путь используют чаще всего тогда, когда хотя бы один из заместителей является ароматической группой.

ТАБЛИЦА 8.2. ОБЩИЕ МЕТОДЫ ГЕНЕРИРОВАНИЯ КАРБЕНОВ

№ п/п	Исходное соединение	Условия реакции	Продукты реакции	Литература
1	$R_2C{-}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N}$ диазоалканы	Фотолиз, термолиз или катализ ионами металлов	$R_2C: + N_2$	[10а]
2	$R_2C{=}N{-}\overset{-}{N}SO_2Ar$ соли сульфонилгидразонов	Фотолиз или термолиз; промежуточно образуются диазоалканы	$R_2C: + N_2 + ArSO_2^-$	[10б]
3	 диазирины	Фотолиз	$R_2C: + N_2$	[10в]
4	 эпоксиды	Фотолиз	$R_2C: + R_2C{=}O$	[10г]
5	R_2CHX галогениды	Действие сильных оснований или металлорганических соединений	$R_2C: + BH + X^-$	[10д]
6	R_2CHgR' | X α-галогенртутные соединения	Термолиз	$R_2C: + R'HgX$	[10е]

Если необходим α-диазокетон, обычно в качестве исходного вещества для его синтеза используют хлорангидрид кислоты. В реакции с диазоалканом диазокетон образуется в результате нуклеофильной атаки с замещением иона хлора:



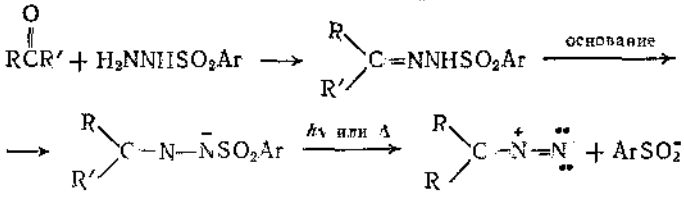
Такие ацилдиазосоединения значительно более стабильны, чем простые диазоалканы.

Движущей силой реакции разложения диазосоединений до карбенов является образование очень стабильной молекулы азота. Энергии активации этого процесса в случае диазоалканов составляют в газовой фазе приблизительно 30 ккал/моль. Требуемая энергия может быть также доставлена путем фотохимического возбуждения. Фотохимический процесс можно направлять так, чтобы образовывался преимущественно синглетный или триплетный карбен. Прямой фотолиз приводит преимущественно к синглетному интермедиату, так как диссоциация возбужденного диазоалкана происходит быстрее, чем интеркомбинационная конверсия с переходом в триплетное состояние. Однако нельзя утверждать, что триплетный интермедиат всегда исключен в экспериментах с прямым фотолизом. Исследования диазосоединений некоторых типов позволили сделать вывод, что в реакциях, проводимых при прямом фотолизе, триплетному интермедиату обязано своим происхождением до 15 –20% продукта [17]. Триплетный карбен может стать основным интермедиатом при фотосенсибилизированном разложении. В качестве фотосенсибилизаторов часто используют ароматические кетоны.

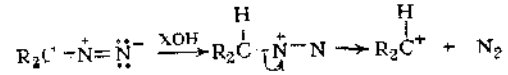
Прибавление некоторых солей меди в растворы диазосоединений также приводит к выделению азота и образованию продуктов того же общего типа, что и при термическом и фотохимическом разложении диазоалканов. Однако некоторые факты указывают на то, что свободные

карбеновые интермедиаты не участвуют в подобных реакциях [18]. *Вместо них, по-видимому, реальными реагентами являются комплексы* карбеновых частиц с ионами металла-катализатора. Подобные комплексы являются примерами карбеноидных частиц. Состав продуктов реакции наводит на мысль об участии в ней карбеноподобных интермедиатов, однако есть другие факты, исключающие участие свободного карбена того типа, который образуется при фотохимическом выбросе молекулы азота.

Второй метод, приведенный в табл. 8.2, термическое или фотохимическое разложение солей арилсульфонилгидразонов — фактически является модификацией диазоалканового метода, так как и здесь интермедиатами являются диазосоединения. Это важный и полезный метод, так как в качестве первичного исходного материала здесь используют кетоны, а методика позволяет избежать выделения потенциально опасных диазоалканов. Условия разложения обычно таковы, что диазосоединение реагирует сразу же после образования и не накапливается в высоких концентрациях [19].



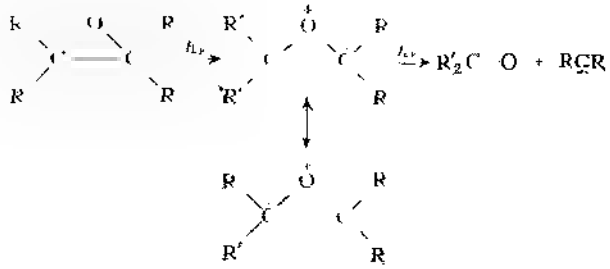
Природа растворителей оказывает важное влияние на результаты разложения тозилгидразонов. В присутствии доноров протонов разложение диазоалканового интермедиата может быть направлено в сторону карбениевого иона за счет протонирования [20]:



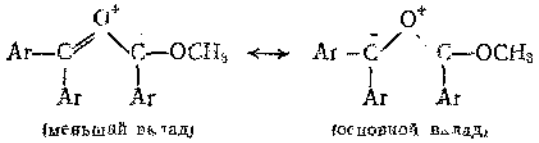
Апротонные растворители, например диметоксиэтан, делают предпочтительным разложение до карбена.

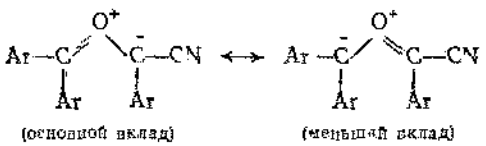
Диазирины (пример 3 в табл. 8.2) являются циклическими изомерами диазосоединений. Напряженностью малого цикла наряду с потенциальной возможностью образования молекулярного азота объясняется легкость отщепления азота при фотовозбуждении. По термическому разложению этих соединений опубликовано довольно мало работ. Синтезировать их несколько труднее, чем диазосоединения или арилсульфонилгидразоны [21], и это ограничивает их применение.

Карбены генерируются также при фотолизе арилэпоксидов (пример 4 в табл. 8.2). Вторым образующимся при этом продуктом является карбонильное соединение. Фоторазложение эпоксидов — процесс не одностадийный: в нем были обнаружены интенсивно окрашенные промежуточные частицы [22]. Этим интермедиатам была приписана структура карбонилилидов, которые являются биполярными валентными изомерами эпоксидов [23]:



Полагают, что разложение илида также происходит фотохимически. Нетрудно видеть, что несимметричные эпоксиды могут дать два карбена и два карбонильных соединения. Обычно в зависимости от природы заместителей одно из двух возможных направлений раскрытия становится более предпочтительным, чем второе. Если R — арил, а R′ — алкил, то образуется алифатический кетон, а углерод, несущий арильный заместитель, дает начало карбеновому фрагменту. Электроноакцепторные заместители, такие как циано- или карбметоксигруппы, делают предпочтительным образование карбена за счет связанного с ними атома углерода, тогда как электронодонорные метоксигруппы направляют образование карбена к другому атому углерода оксиранового кольца. Эти эффекты заместителей становятся понятными, если рассмотреть, какая из двух возможных резонансных структур должна давать основной вклад в карбонилилидную структуру:





Относительные вклады каждой из резонансных структур отражаются в порядках связей C—O. Связь C—O с наиболее двоесвязным характером превращается в карбонильную группу, тогда как более слабая связь C—O разрывается.

Циклопропановое кольцо также можно раскрыть фотохимически с элиминированием карбенового фрагмента. Эта реакция изучалась скорее с точки зрения фотохимии процесса, чем как полезный метод генерирования карбенов [24].

α-Элиминирование галогеноводородов под действием сильных оснований (пример 5 в табл. 8.2) было первым методом генерирования карбенов, детально исследованным современными методами. Однако эффективное образование карбенов из галогенидов путем α-элиминирования ограничено субстратами, не содержащими β-водорода, так как дегидрогалогенирование путем β-элиминирования доминирует в тех случаях, где оно возможно. Классические примеры этого метода — генерирование дихлоркарбена из хлороформа [25], хлоркарбена из хлористого метилена [26] и арилкарбенов из бензилгалогенидов [27]:

$$HCCl_3 + {}^{-}OR \rightleftharpoons {}^{-}:\dot{C}Cl_3 \longrightarrow :CCl_2 + Cl^-$$

$$CH_2Cl_2 + RLi \longrightarrow RH + LiCHCl_2 \longrightarrow :CHCl + LiCl$$

$$ArCH_2X + RLi \longrightarrow RH + \underset{\displaystyle Li}{\underset{|}{ArCHX}} \longrightarrow Ar\ddot{C}H + L\ X$$

В качестве основания при синтезе дихлоркарбена часто применяют *трет*-бутилат калия, хотя существует и ряд других методик [28].

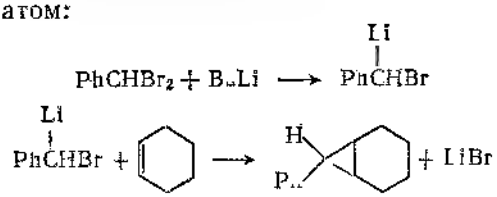
Структуру реакционноспособного интермедиата в реакциях α-элиминирования с использованием литийорганических соединений в качестве оснований точно сформулировать трудно. Кроме свободного карбена здесь возможны различные карбеноидные частицы, в том числе α-галогенлитийорганические соединения, образующиеся при металлировании, а также в разной мере ассоциированные комплексы карбенов

с галогенидами лития [29]. В равновесной системе дихлоркарбен — трихлорметиллитий при —100 С равновесие сильно смещено в сторону трихлорметиллития [30].

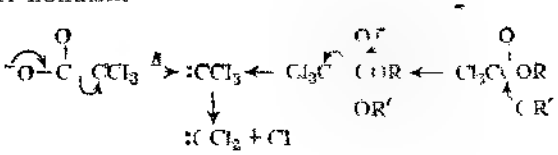
$$Cl_3CLi \rightleftharpoons Cl_2C: + LiCl$$

Однако в реакции с алкенами, приводящей к образованию 1,1-дихлорциклопропанов, по-видимому, участвует только $:CCl_2$, а не Cl_3CLi, так как в этом случае зависимость реакционной способности от структуры алкена идентична наблюдающейся при использовании свободного $:CCl_2$, генерированного в газовой фазе [31].

Общий подход к проблеме дифференциации истинных карбенов от карбеноидов заключается в сравнении распределения продуктов реакции и их стереохимии при использовании нескольких методов образования карбенов, в том числе и таких однозначных методов, как, например, разложение диазосоединений. В результате такого сравнения, например, был сделан вывод, что интермедиаты, образующиеся при взаимодействии α,α-дибромтолуола и бутиллития, являются не свободными карбенами, а лишь карбеноидными реагентами, в которых карбен связан с LiBr [32]. LiBr отщепляется только тогда, когда осуществляется реакция с субстратом:

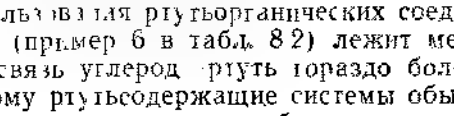


Дихлоркарбен может быть получен и декарбоксилированием трихлоруксусной кислоты [33]. В сущности этот метод представляет собой иной путь получения промежуточного трихлорметил-аниона. Образование этого карбаниона возможно также при обработке алкилтрихлорацетатов алкоголят ионами:



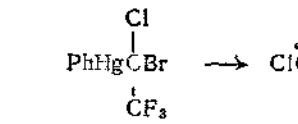
Применимость этих методов ограничена полигалогенированными соединениями, так как индукционные эффекты трех атомов галогенов необходимы как для облегчения декарбоксилирования, так и для элиминирования карбаниона из тетраэдрического интермедиата, образующегося в процессе расщепления под действием алкоголята.

В основе использования ртутьорганических соединений для генерирования карбенов (пример 6 в табл. 8.2) лежит механизм α-элиминирования. Однако связь углерод — ртуть гораздо более ковалентна, чем связь C—Li, поэтому ртутьсодержащие системы обычно стабильны при комнатной температуре и легко могут быть выделены. При нагревании в растворе с соответствующим алкеном они разлагаются до карбенов [34].



По-видимому, разложение является обратимой мономолекулярной реакцией, на скорость которой не слишком сильно влияет природа алкена. Это наблюдение позволяет предположить образование свободного карбена из соответствующего предшественника [35]. Синтез разнообраз-

ных ртутьорганических соединений поставляет соединения, которые могут служить подходящими источниками замещенных карбенов. Например, карбены с карбметокси- и трифторметильной группами можно получить из соответствующих ртутьорганических соединений [36]:



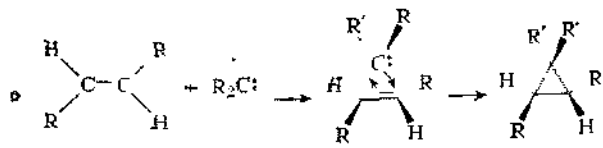
$$PhHgCCl_2COOCH_3 \longrightarrow ClC\ddot{C}COOCH_3$$

8.1.3. РЕАКЦИИ КАРБЕНОВ

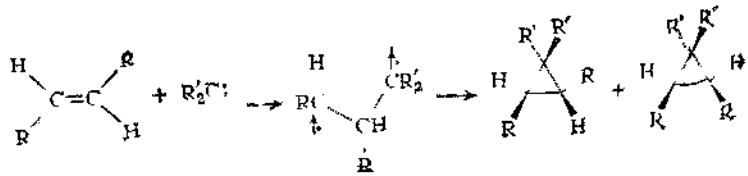
8.1.3.1. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К АЛКЕНАМ И ДРУГИМ НЕНАСЫЩЕННЫМ СИСТЕМАМ

Реакции присоединения к алкенам относятся к реакциям карбеновых интермедиатов, наиболее изученным как с точки зрения понимания механизмов реакций, так и в смысле синтетического применения. Обычно реакция карбена с алкеном приводит к циклопропану. Это справедливо как для синглетного, так и для триплетного состояний большинства карбенов:

Для синглетного карбена

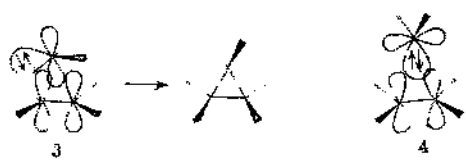


Для триплетного карбена



Альтернативные электронные состояния обнаруживают характерную разницу в стереохимии реакции. Для синглетных карбенов наиболее вероятен одностадийный механизм. В результате конфигурация алкена сохраняется и в циклопропане В случае триплетного карбена требуется участие промежуточного бирадикала, так как из четырех электронов, участвующих в изменениях связей, три имеют одинаковые спины и один – противоположный Замыкание с образованием находящегося в основном состоянии циклопропана не может осуществиться до тех пор, пока один из этих электронов не подвергнется спиновой инверсии. Инверсия спина является более медленным процессом по сравнению с вращением относительно простых связей, поэтому образующийся из триплетного карбена циклопропан не должен обязательно иметь ту же стереохимию, что и исходный олефин [5, 37]. Обычно циклопропаны, образующиеся из триплетных карбенов, представляют собой смеси двух возможных стереоизомеров.

Применение принципа контроля орбитальной симметрией к синхронному присоединению синглетного карбена позволяет предсказать, что реакция должна проходить через переходное состояние (3) [38]:



3 4

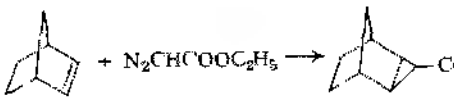
Более симметричный переход (структура 4) приводит к переходному состоянию с более высокой энергией, т. е. он «запрещен» по терминологии принципа орбитальной симметрии.

Стереоспецифичность присоединения карбенов широко используется при определении чувствительности карбена, генерируемого в определенных условиях. Стереоспецифичное присоединение рассматривается как доказательство участия в нем синглетных частиц. Исчерпывающая интерпретация нулевого результата, т. е. образования смеси двух возможных изомеров, требует дополнительной информации. Отсутствие стереоспецифичности в какой-то мере указывает на триплетный карбен, но допускает одновременное участие в реакции и синглетных частиц.

СХЕМА 8.1. СИНТЕЗ ЦИКЛОПРОПАНОВ РЕАКЦИЯМИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КАРБЕНОВ К ОЛЕФИНАМ

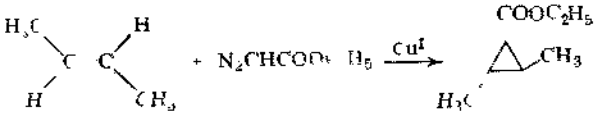
Реакции межмолекулярного присоединения

(1) [38а]



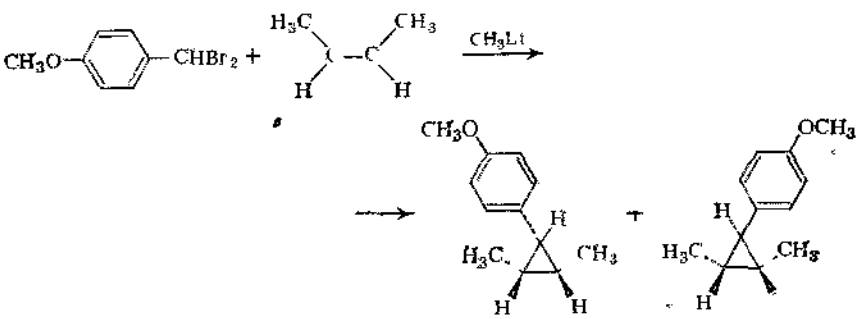
(58%)

(2) [38б]



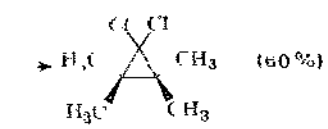
(51%)

(3) [38в]



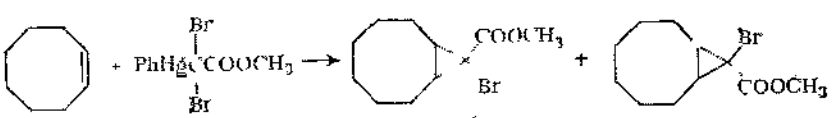
(общий выход 55%)

(4) [38г]



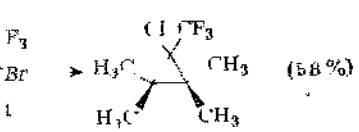
(60%)

(5) [38д]



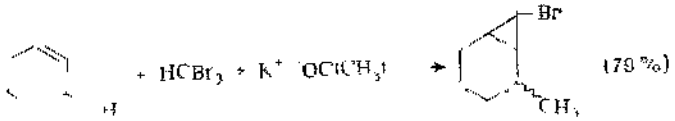
(общий выход 50%)

(6) [38е]



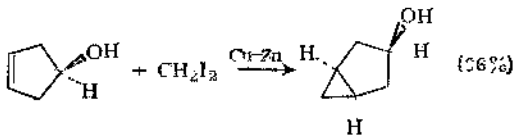
(58%)

(7) [38ж]



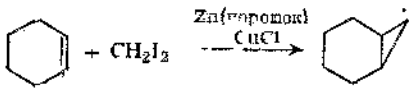
(79%)

(8) [38з]

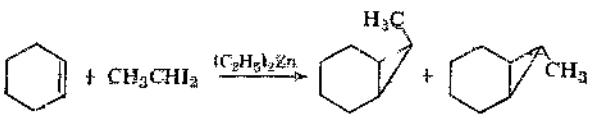


(56%)

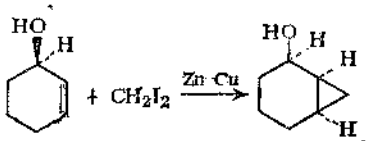
(9) [38и]



(10) [38к]

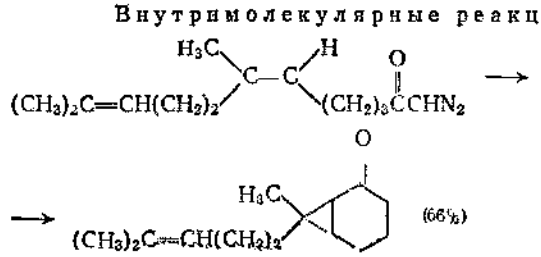


(11) [38л]



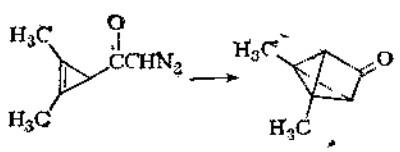
Внутримолекулярные реакции

(12) [38м]

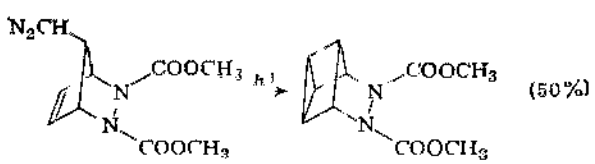


(66%)

(13) [38н]



(14) [38о]



(50%)

Эти обобщения не применимы к реакциям в газовой фазе. Причина заключается в том, что наиболее простые процессы присоединения карбенов к алкенам сильно экзотермичны, так как при этом образуются две связи и ни одна не разрывается. Первоначально образующийся аддукт может обладать достаточно большой энергией, чтобы подвергаться изомеризации, приводящей к потере стереоспецифичности. В растворе избыток энергии очень быстро рассеивается в среде, и после образования продукта изменения стереохимии обычно не происходит.

Наиболее важное синтетическое применение карбеновые интермедиаты находят в синтезе циклопропанов. Большинство общих методов генерирования карбенов (см. табл. 8.2) приводит к образованию циклопропанов, если карбен образуется в присутствии олефина. Ряд примеров

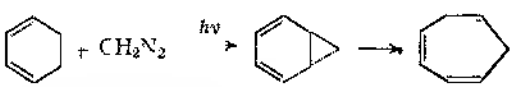
использования карбенов и карбеноидных реагентов в синтезе циклопропанов дан на схеме 8.1.

Очень эффективный способ превращения алкенов в циклопропаны путем переноса фрагмента CH_2 основан на использовании системы иодистый метилен — пара цинк — медь, обычно называемой *реактивом Симмонса — Смита* [39]. Предполагают, что активной частицей здесь является иодид иодметилцинка, находящийся в равновесии с бис(иодметил)цинком [40]

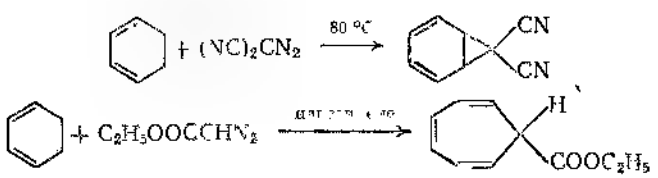
$$2ICH_2ZnI \rightleftharpoons (ICH_2)_2Zn + ZnI_2$$

Перенос метилена осуществляется от металлорганического соединения, он происходит стереоспецифично и свободный CH_2 не является интермедиатом. Показано также, что в молекулы с полярными заместителями, особенно с гидроксильными группами, фрагмент CH_2 вводится с той стороны двойной связи, которая ближе к гидроксильной группе [41]. Это наводит на мысль, что атакующий реагент может образовывать комплекс с гидроксильной группой до реакции по двойной углерод-углеродной связи. Стереонаправляющий эффект гидроксильной группы иллюстрируют примеры (8) и (11) на схеме 8.1.

Некоторые карбены достаточно активны, чтобы присоединяться к ароматическим кольцам. Основным продуктом фотолиза диазометана в присутствии бензола является циклогептатриен [42]:



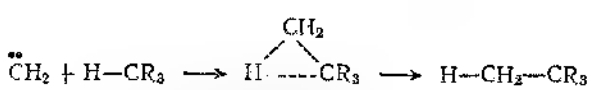
Аналогично реагируют замещенные диазоалканы, такие как дицианодиазометан [43] и эфир диазоуксусной кислоты [44]



Присоединение карбена может также происходить внутримолекулярно, такие реакции служат важным методом синтеза некоторых сильно напряженных молекул (см. примеры 12—14 на схеме 8.1).

8.1.3.2. РЕАКЦИИ ВНЕДРЕНИЯ

Уникальной особенностью карбенов является способность участвовать в реакциях внедрения. Этот термин используется здесь как указание на *одностадийный механизм* процесса, в котором карбеновый углерод совершенно буквально внедряется в простую связь:



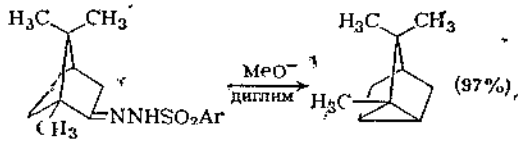
Установить, что действительно протекла реакция внедрения, не всегда легко. Возможен и другой путь, приводящий к тому же самому конечному продукту, он заключается в отщеплении атома водорода триплетным карбеном, с последующей рекомбинацией фрагментов.

$$\cdot\dot{C}H_2 + H\text{—}CR_3 \longrightarrow \dot{C}H_3 + \dot{C}R_3 \longrightarrow CH_3\text{—}CR_3$$

Межмолекулярные реакции внедрения карбенов в синтезе используются редко, так как большинство карбенов реагирует не селективно, со сравнимыми скоростями, с обеими типами связей C—H, что приводит

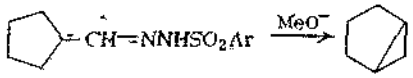
СХЕМА 8.2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ВНЕДРЕНИЯ КАРБЕНОВ

(1) [46а]

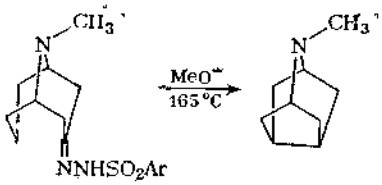


(97%)

(2) [46б]

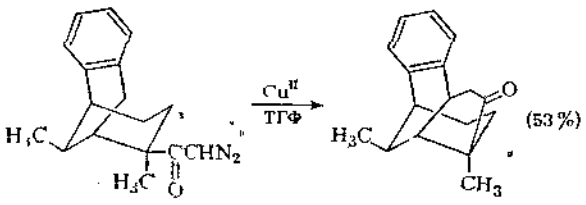


(3) [46в]



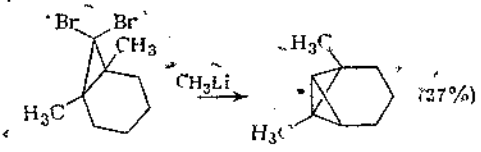
(80%)

(4) [46г]



(53%)

(5) [46д]



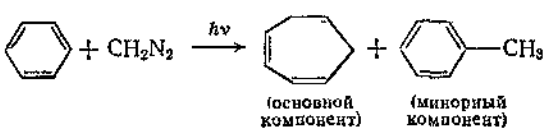
(37%)

к смеси продуктов. Например, распределение продуктов внедрения в случае гептана почти точно соответствует рассчитанному из статистических соображений [45]:

$$CH_3(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[h\nu]{CH_2N_2} \underset{(38\%)}{CH_3(CH_2)_6CH_3} + \underset{(25\%)}{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H(CH_2)_4CH_3} +$$

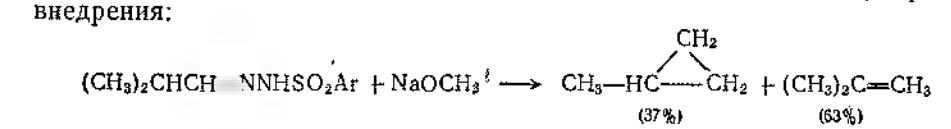
$$+ \underset{(24\%)}{CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H(CH_2)_3CH_3} + \underset{(13\%)}{(CH_3CH_2CH_2)_2CHCH_3}$$

Некоторая селективность наблюдается для функционально замещенных карбенов, но даже здесь она недостаточно высока, чтобы предотвратить образование смесей. Например, карбэтоксикарбен внедряется в третичные связи С—Н примерно в 3 раза быстрее, чем в первичные связи С—Н [46]. В реакциях с соединениями, где возможно и присоединение, и внедрение, доминирующим процессом обычно оказывается присоединение. При фотолизе диазометана в присутствии бензола циклогептатриен образуется в большем количестве, чем толуол [42]



(основной компонент) (минорный компонент)

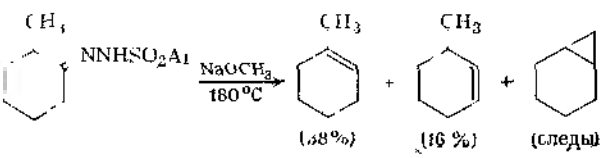
Внутримолекулярные реакции внедрения гораздо более селективны, так как здесь определяющую роль в распределении продуктов реакции играет относительная близость различных связей C—H к карбеновому центру. Поэтому такие реакции находят синтетическое применение и особенно ценны при синтезе производных сильно напряженных циклических систем. Основным продуктом реакции алкилкарбенов часто оказывается циклопропан, образующийся за счет внутримолекулярного внедрения:



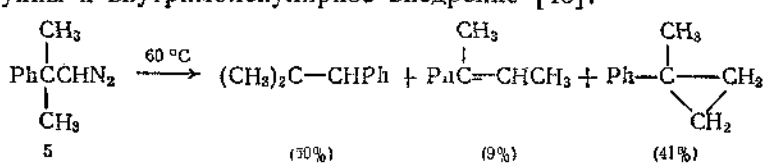
Конкурирующий процесс в случае алифатических карбенов — их стабилизация за счет миграции водорода. Эту реакцию мы рассмотрим более детально в следующем разделе вместе с перегруппировками. Несколько примеров реакций внутримолекулярного внедрения, протекающих с достаточно высокими выходами, чтобы иметь синтетическое значение, приведено на схеме 8.2.

8.1.3.3. ПЕРЕГРУППИРОВКИ

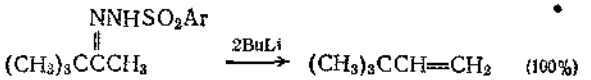
Наиболее широко распространенная перегруппировка карбенов — миграция водорода с образованием алкенов. В случае алифатических и алициклических карбенов этот тип стабилизации преобладает, за исключением большинства межмолекулярных реакций, и часто успешно конкурирует с внутримолекулярными реакциями внедрения. Например, карбен, образующийся при разложении тозилгидразона 2-метилциклогексанона, дает преимущественно 1- и 3-метилциклогексены и только следовые количества продукта внутримолекулярного внедрения [47]:



Карбены могут также стабилизоваться за счет миграции алкильной или арильной группы. Соединение (5) может служить примером системы, в которой наблюдается миграция фенильной группы, миграция метильной группы и внутримолекулярное внедрение [48]:



Перегруппировки карбеноидных частиц в алкены с успехом используют как метод превращения кетонов в олефины. *n*-Толилсульфонилгидразон кетона обрабатывают избытком алкиллитиевого реагента [49]:



Для этой реакции был предложен механизм с участием литиевого производного диазоалкана [50]:

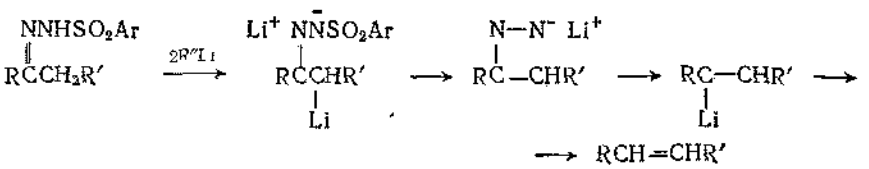
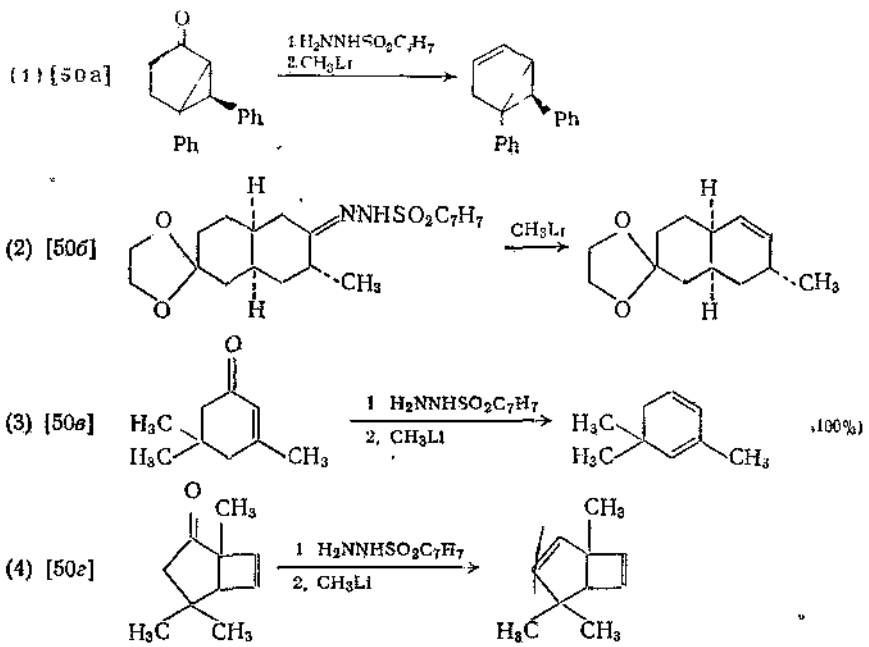
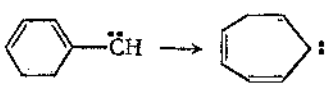


СХЕМА 8.3. ПРЕВРАЩЕНИЕ КЕТОНОВ В ОЛЕФИНЫ ЧЕРЕЗ СУЛЬФОНИЛГИДРАЗОНЫ



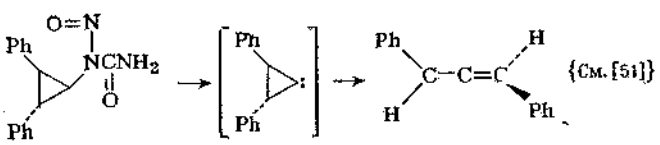
Некоторые примеры использования этой реакции в синтезе приведены на схеме 8.3.

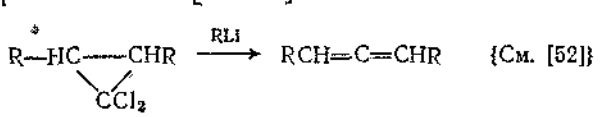
Фенилкарбен подвергается перегруппировке в циклогептатриенилиден в газовой фазе при температуре выше 250 °С:



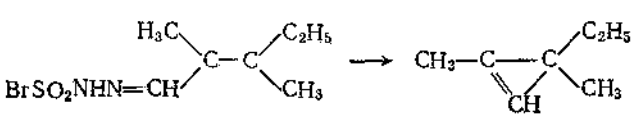
С некоторыми деталями этой реакции Вы встретитесь при решении задачи 8.10; в приведенных к этой задаче ссылках можно найти дополнительный материал, который слишком сложен, чтобы обсуждать его здесь.

Для определенных типов карбенов возможен особый способ стабилизации, присущий только им. Циклопропилидены раскрываются с образованием алленов:

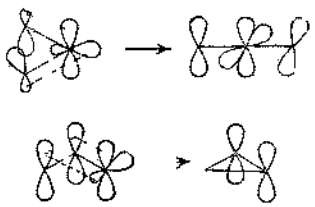




Для карбеновых центров, расположенных рядом с двойной связью (винилкарбены), возможна циклизация в циклопропены [53], например [54]:



Оба этих процесса можно рассматривать как электроциклические реакции, первая — с раскрытием цикла, вторая — с замыканием:



8.2. НИТРЕНЫ

Азотистые аналоги карбенов называют *нитренами* Как и в случае карбенов, для них возможны синглетное и триплетное электронные состояния. Триплетное состояние обычно является основным, но в реакции может быть вовлечена любая из этих двух частиц. Между химией нитренов и химией карбенов есть много общего, но, разумеется, существуют и значительные различия.

Наиболее часто для генерирования нитренов применяют фотолиз или термолиз азидов:

$$R\ddot{\underset{\cdot\cdot}{N}}\overset{+}{N}{\equiv}N \xrightarrow[\text{или } h\nu]{\Delta} R{-}\ddot{N}: + N_2$$

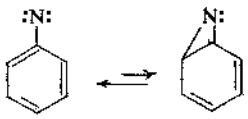
Этот метод аналогичен образованию карбенов из диазосоединений. Широко исследовано разложение азидов, у которых R — алкил [55], арил [56], ацил [57] или сульфонил [58]. Характерная для алкилнитренов реакция — миграция одного из заместителей к атому азота с образованием имина:

$$R_3C{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{N}}{-}\overset{+}{N}{\equiv}N \xrightarrow{\Delta \text{ или } h\nu} R_2C{=}N{-}R$$

R=H или алкил

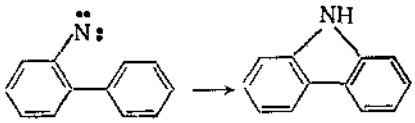
Межмолекулярные реакции внедрения и присоединения практически неизвестны для алкилнитренов. Фактически неясно, существуют ли нитрены как дискретные частицы. То, какой из заместителей мигрирует при разложении алкилазидов, определяется, по-видимому, конформацией азидной группы. Это наводит на мысль, что миграция начинается до того, как молекула азота полностью отделяется от зарождающегося нитренового центра [59], так как после элиминирования азота все три потенциально способные к миграции группы становятся стереохимически эквивалентными.

В настоящее время химия арилнитренов не поддается простому систематическому описанию. По-видимому, ход реакций определяется в общих чертах превращениями, характерными для нитрена и его циклического азиринового изомера:

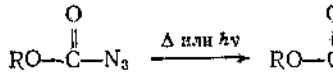


Преобладание тех или иных частиц зависит, вероятно, от природы заместителей в бензольном кольце. Однако арилнитрены участвуют в не-

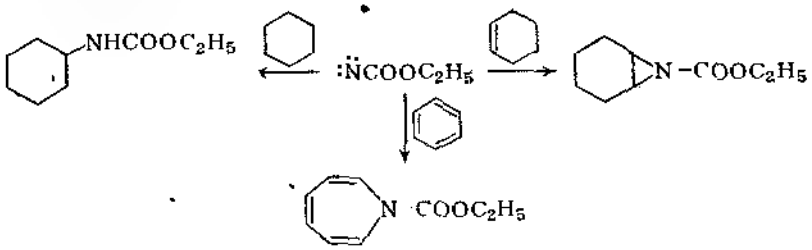
которых внутримолекулярных реакциях, например в образовании карбазола из *о*-бифенилнитрена при фотолизе или термолизе [60]:



Пожалуй, «наилучшими по поведению» нитренами являются карбалкоксинитрены [57]:

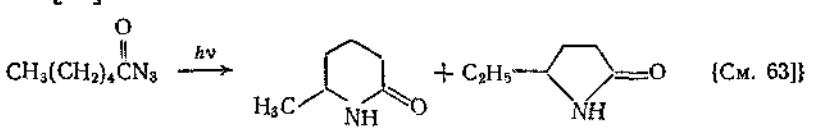


Они способны к реакциям присоединения к алкенам и к реакциям внедрения в насыщенные системы. Присоединение осуществляется также и при взаимодействии с бензолом [61]:

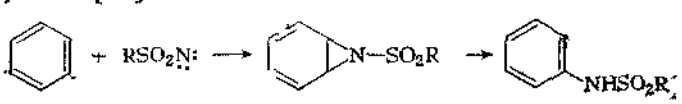


Многие реакции карбэтоксинитрена были изучены детально. Например, суммированы и объяснены имеющиеся данные по стереоспецифичности и селективности этого нитрена в реакциях с различными типами углеводородов [61]. Этот нитрен несколько более селективен, чем простые карбены: обнаруженная селективность выражается в примерном соотношении *1 : 10 . 40 для реакций внедрения по первичному, вторичному и* третичному положениям 2-метилбутана. Связь между мультиплетностью нитрена и стереоспецифичностью присоединения к олефинам аналогична описанной для карбенов. Синглетный нитрен приводит к продуктам стереоспецифичного присоединения, тогда как триплетный — к продуктам нестереоспецифичного присоединения.

Хорошо известными соединениями являются ацилазиды. Их роль в термической перегруппировке Курциуса — реакции, которая явно не связана с нитренами, — рассматривается в разд. 8.3 2. При фотохимическом разложении ацилазиды проявляют свойственную нитренам реакционную способность. В частности, наблюдались внутримолекулярные реакции внедрения по связи С—Н, хотя обычно с невысокими выходами [62]:



Сульфонилнитрены образуются при термическом разложении сульфонилазидов. С насыщенными углеводородами осуществляются реакции внедрения [64]. Предполагают, что в реакциях с ароматическими кольцами первоначально происходит присоединение, но основным продуктом реакции являются сульфониланилиды, которые возникают за счет раскрытия кольца в образующемся на стадии присоединения интермедиате, например [65].



8.3. ПЕРЕГРУППИРОВКИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ

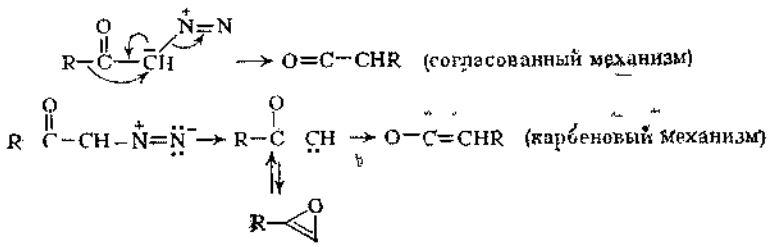
Все реакции, сгруппированные в этом разделе, характеризуются скелетными перегруппировками. Некоторые из них обычно считаются синхронными и, следовательно, обходятся без стадии дискретного электронодефицитного интермедиата (ион карбения, карбен, нитрен и т. д.). Наиболее важны реакции, в которых происходит миграция к углероду или азоту, они рассматриваются отдельно в следующих разделах.

8.3.1. МИГРАЦИЯ К УГЛЕРОДУ

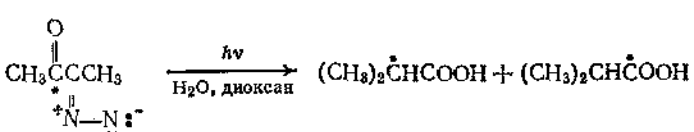
При термическом или фотохимическом разложении диазокетоны дают продукты перегруппировки. Реакция известна как *перегруппировка Вольфа*. Она лежит в основе удобного метода получения гомологов карбоновых кислот, удлиненных на один атом углерода. Этот метод известен как *реакция Арндта — Эйстерта* [66].

$$RCOOH \longrightarrow RCOCl \xrightarrow{CH_2N_2} RCCHN_2 \xrightarrow{\Delta} RCH{=}C{=}O \xrightarrow{H_2O} RCH_2COOH$$

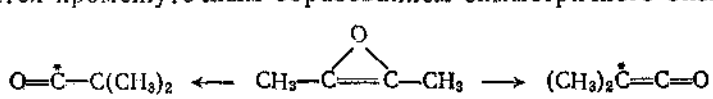
Исследования механизма реакции были направлены на установление того, происходит ли миграция синхронно с отщеплением азота, или нет. Если это двухступенчатый процесс, он, вероятно, должен включать карбеновую реакцию. С этим связан спорный вопрос — не находится ли карбен, если он участвует в реакции, в равновесии со своим циклическим изомером — оксиреном:



Из проведенных исследований можно сделать вывод, что в фотохимических реакциях карбен действительно генерируется, однако относительно термического процесса общего согласия нет. Существование равновесия между ацилкарбеном и оксиреном установлено в фотохимических реакциях [67]. Этот аспект механизма реакции был доказан с помощью изотопных меток:

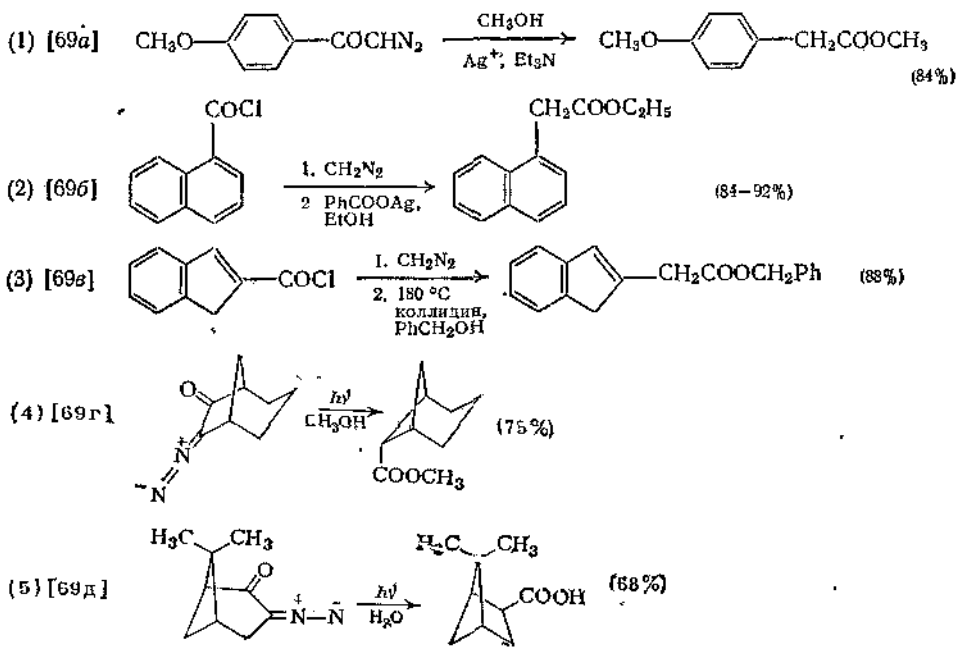


Распределение радиоактивной метки между двумя атомами углерода объясняется промежуточным образованием симметричного оксирена:



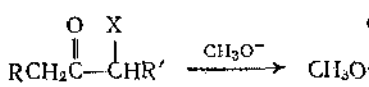
В случае карбенового интермедиата следовало бы ожидать образования продукта, меченного только по карбоксильной группе.

СХЕМА 8.4. ПЕРЕГРУППИРОВКА α-ДИАЗОКЕТОНОВ ПО ВОЛЬФУ



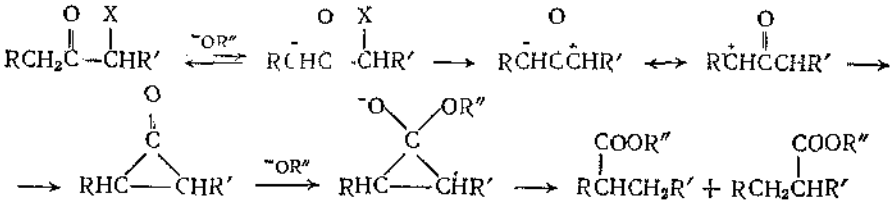
В современной практике «термическая» реакция часто катализуется солями серебра. В этих условиях нет заметного кинетического изотопного эффекта по углероду, когда мигрирующий углерод — изотоп ^{14}C [68]. Для синхронного процесса следовало бы ожидать проявления изотопного эффекта. Этот результат можно истолковать в пользу двустадийного механизма только в том случае, если известно, что миграция составляет часть процесса, определяющего скорость реакции. Исследования кинетики реакции и влияния заместителей как в присутствии серебряного катализатора, так и без него, также были интерпретированы с точки зрения двустадийного механизма [69]. Однако эта проблема полностью еще не исследована. Несмотря на это реакция широко применяется в синтезе (см. схему 8.4). Последние два примера в этой схеме иллюстрируют использование перегруппировки для сжатия кольца в циклических диазокетонах.

α-Галогенкетоны при обработке основаниями подвергаются скелетным перегруппировкам. Механизм их несколько отличен от большинства других реакций, обсуждаемых в этом разделе. Однако происходящие при этом структурные изменения сходны с изменениями, обусловленными перегруппировкой α-диазокетонов, поэтому эту реакцию удобно рассмотреть в данном разделе. Наиболее широко в качестве оснований используют алкоголят-ионы, при этом образуются эфиры:

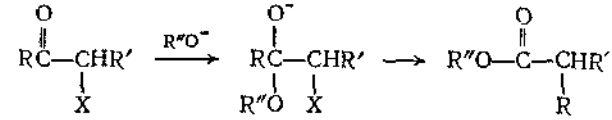


Если кетон имеет циклическое строение, то происходит сжатие цикла. Такое катализуемое основаниями превращение α-галогенкетонов в производные карбоновых кислот известно как *реакция Фаворского* [70]. Проведены обширные исследования механизма этой реакции. Существуют убедительные доказательства того, что в ходе перегруппировки

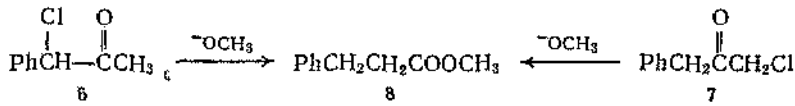
в качестве интермедиатов образуются разомкнутая 1,3-биполярная форма циклопропанона и (или) циклопропанон [71]:



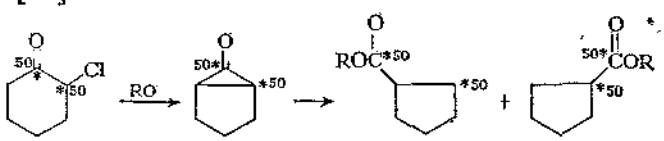
Существует также родственный механизм, который может реализоваться при отсутствии подвижных α′-водородов; он известен под названием «семибензильной перегруппировки»:



Суммарные изменения структуры одинаковы для обоих механизмов. Вероятно, энергетические требования циклопропанонового и семибензильного механизмов довольно близки, так как о случаях участия семибензильного механизма сообщалось даже для соединений с атомами водорода, способными к енолизации [72]. Частью доказательства того, что обычно циклопропаноновый механизм реализуется предпочтительнее чем семибензильный, является доказательство участия в некоторых случаях симметричного интермедиата Так, например, из изомерных хлоркетонов (6) и (7) образуется один и тот же эфир (8) [71], причем было показано, что эти кетоны в условиях перегруппировки не способны к взаимопревращениям:



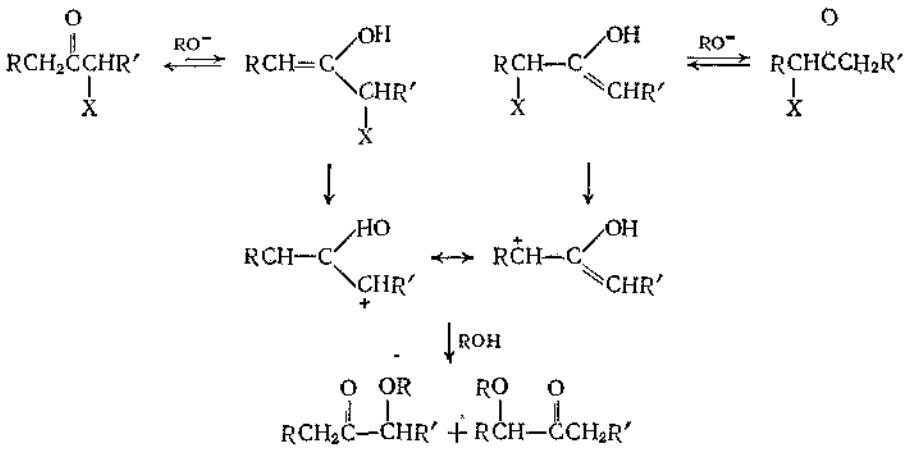
Этот факт можно объяснить образованием общего интермедиата, например циклопропанона. В случае 2-хлорциклогексанона существование симметричного интермедиата было доказано с помощью радиоактивного изотопа ^{14}C [73]:



Вследствие реализации циклопропанонового механизма структуру образующегося сложного эфира нельзя предсказать непосредственно на основе структуры реагирующего галогенкетона. Строение продукта реакции определяется направлением раскрытия цикла в промежуточном циклопропаноне Следует ожидать, что преобладающим типом раскрытия кольца должно быть такое, при котором образуется более стабильный из двух возможных эфиров енолятов. Вследствие этого наличие фенильного заместителя делает предпочтительным разрыв связи у замещенного атома углерода, тогда как алкильные заместители направляют раскрытие кольца к менее замещенному углероду [74]. Образование одного и того же эфира (8) из соединений (6) и (7) согласуется с направляющим действием фенильной группы, которое должно проявляться на стадии раскрытия цикла.

Обычные побочные продукты при перегруппировке Фаворского — α-алкоксикетоны. Как правило, эти продукты не образуются при пря-

мом замещении по механизму S_N2, так как в нем, по-видимому, участвует симметричный интермедиат Наиболее вероятным предшественником алкоксикетонов является енольная форма хлоркетона [75]:



Известен ряд работ, посвященных исследованию стереохимии перегруппировки Фаворского. Хотя для некоторых соединений была обнаружена стереоселективность, все же обычным результатом является образование смеси стереоизомерных продуктов реакции; этого следовало бы ожидать, если бы в некоторый момент времени генерировался плоский енолятный и(или) биполярный интермедиат:

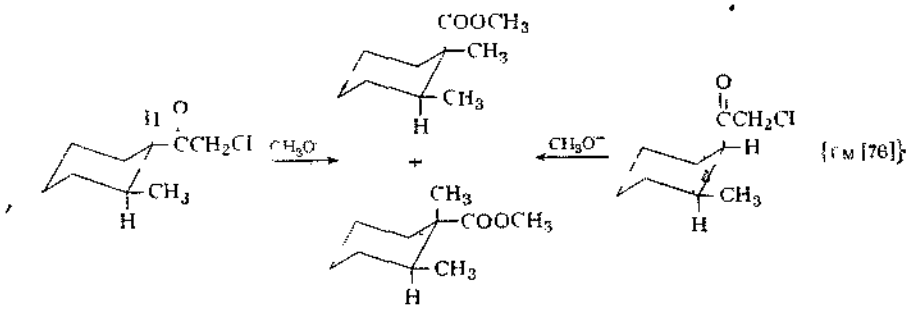
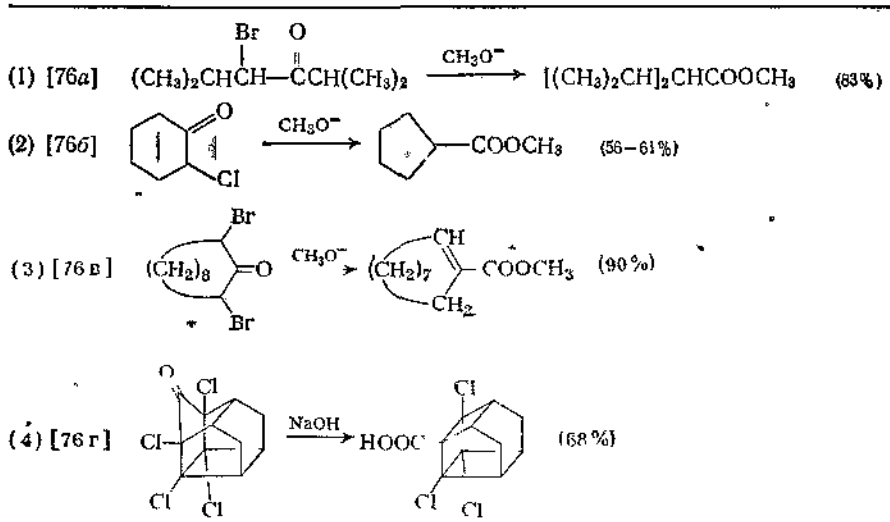
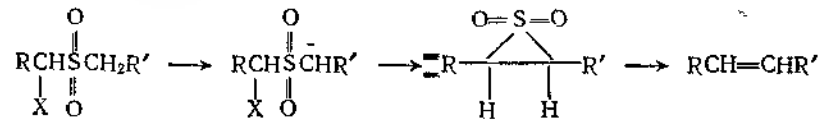


СХЕМА 8.5. ПЕРЕГРУППИРОВКИ α-ГАЛОГЕНКЕТОНОВ, КАТАЛИЗУЕМЫЕ ОСНОВАНИЯМИ



Реакция Фаворского используется для осуществления сжатия кольца при синтезе напряженных циклических систем (см. пример 4 в схеме 8.5). В случае α,α'-дигалогенкетонов перегруппировка сопровождается дегидрогалогенированием с образованием α,β-ненасыщенных эфиров (см. пример 3 на схеме 8.5).

α-Галогенсульфоны претерпевают аналогичную перегруппировку. Карбанион, образующийся при депротонировании, превращается в нестабильный тиирандиоксид [77]:

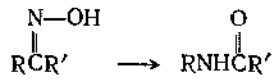


Тиирандиоксиды разлагаются с элиминированием диоксида серы. Эту реакцию используют для синтеза некоторых типов олефинов, например [78]:

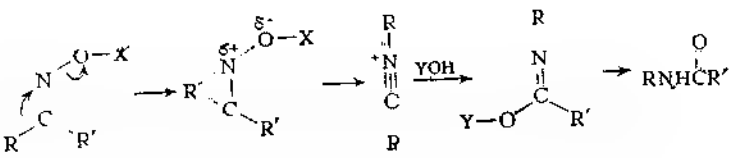
8.3.2. МИГРАЦИЯ К АЗОТУ

Наиболее важными реакциями этого типа являются: *перегруппировка Бекмана*, при которой оксимы превращаются в амиды; группа реакций, в которых производные карбоновых кислот превращаются в амины с потерей карбонильного углерода, и реакция кетонов с азотистоводородной кислотой с образованием амидов (*реакция Шмидта*).

Перегруппировка оксимов по Бекману — очень общая реакция, которая исследовалась в течение длительного периода времени:



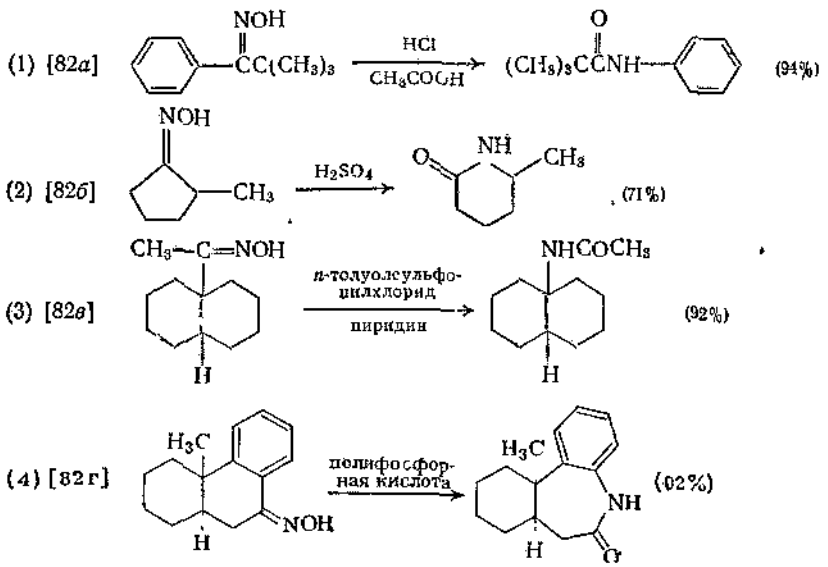
Протекание реакции могут стимулировать различные протонные и льюисовы кислоты. В ранних исследованиях были установлены два важных аспекта стереохимии реакции, которые проливают свет на ее механизм. Во-первых, мигрирует та группа, которая находится в *анти*-положении к гидроксильной группе, так что в показанной выше структуре миграция R более предпочтительна, чем миграция R′. Во-вторых, стереохимическая конфигурация мигрирующей группы сохраняется. Эти стереохимические особенности объясняются гетеролитическим разрывом связи N—O с одновременной миграцией *анти*-расположенной группы:



Реакция заканчивается присоединением нуклеофила к образовавшемуся иону нитрилия и, в конце концов, гидролизом и таутомерным превращением в стабильный амид [79, 80].

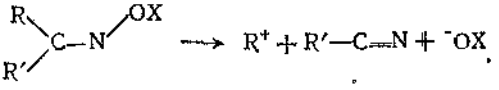
Перегруппировку могут вызывать самые разнообразные реагенты — в том числе серная, хлористоводородная и полифосфорная кислоты, пятихлористый фосфор, хлороксид фосфора, арилсульфонилгалогениды.

СХЕМА 8.6. ПЕРЕГРУППИРОВКИ ПО БЕКМАНУ



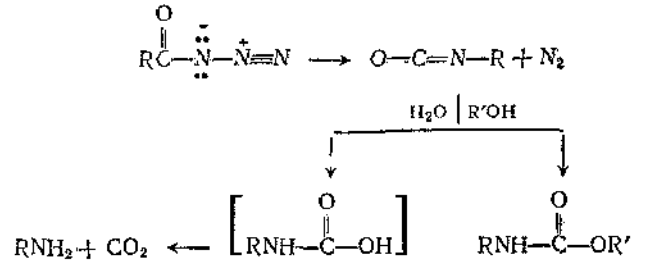
Их действие основано на превращении группы —OH в более активную уходящую группу, что облегчает разрыв связи N—O. В определенных условиях со стадией перегруппировки конкурирует инверсия конфигурации оксима. Когда такая конкуренция возможна, образуется смесь амидов. Наименее вероятна изомеризация оксима с последующим образованием смеси амидов при обработке оксима пятихлористым фосфором или сольволизе сложных эфиров оксимов и *п*-толуолсульфокислоты [81, 82]. При катализе перегруппировки протонными кислотами более вероятно предварительное установление равновесия изомерных оксимов.

Если одна из групп, R или R′, может образовать относительно стабильный карбениевый ион, то осуществляется иной вариант перегруппировки Бекмана. В этих условиях происходит фрагментация молекулы (подробнее эта реакция рассмотрена в разд. 8.4):

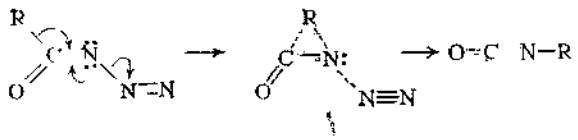


Ряд примеров перегруппировки Бекмана показан на схеме 8.6. *Подробный обзор реакций, описанных до 1960 г., опубликован в сборнике* «Органические реакции» [79].

Реакция, идущая с перегруппировкой к электронодефицитному азотному центру, — термическое разложение азидов кислот известна как *перегруппировка Курциуса*. Первичный продукт реакции — изоцианат, который в зависимости от использованного в реакции растворителя выделяется или вступает в дальнейшие превращения:



Эту перегруппировку объединяет с перегруппировкой Бекмана сохранение стереохимической конфигурации мигрирующей группы. Обычно считают, что миграция происходит одновременно с отщеплением азота, так как реакций, свойственных нитреновым интермедиатам, не наблюдается [83]:



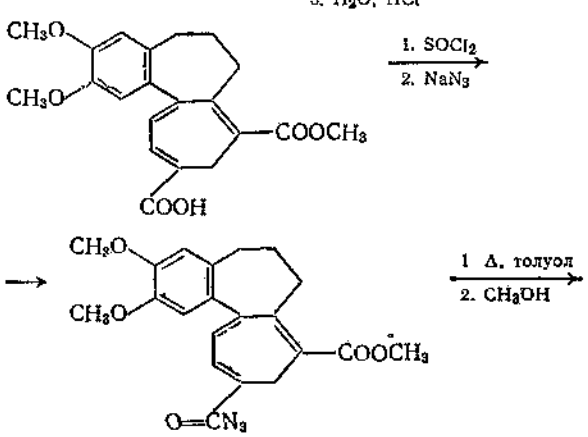
Температуры, при которых начинается разложение ацилазидов, довольно низки, обычно около 100 °С [84]. Ацилазиды получают реакцией азида натрия с активными ацилирующими агентами или диазотированием гидразидов кислот. Особенно удобным вариантом является обра-

СХЕМА 87. РЕАКЦИИ КУРЦИУСА

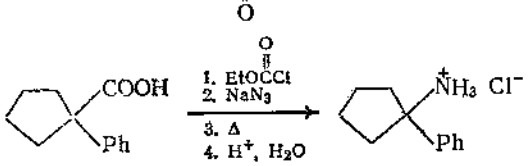
(1) [85а] $CH_3(CH_2)_{10}COCl \xrightarrow[2.\ C_6H_6,\ 70\ °C]{1.\ NaN_3} CH_3(CH_2)_{10}N{=}C{=}O$

(2) [85б] $C_2H_5OOC(CH_2)_4COOC_2H_5 \xrightarrow[3.\ H_2O,\ HCl]{1.\ N_2H_4,\ 2.\ C_6H_6} Cl^- H_3\overset{+}{N}(CH_2)_4\overset{+}{N}H_3\ Cl^-$

(3) [85в]

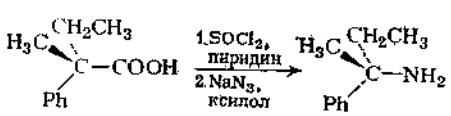


(4) [85г]



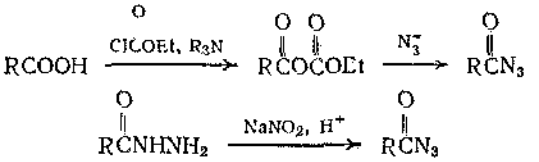
(76–81%)

(5) [85д]



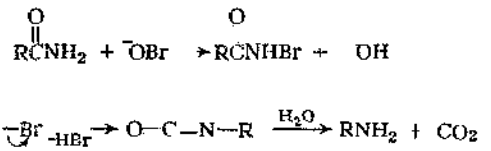
(95%)

ботка карбоновой кислоты этилхлорформиатом, приводящая к смешанному ангидриду, который легко реагирует с азид-ионом [85]:

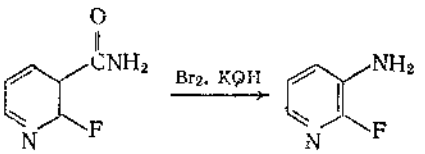


Некоторые примеры использования реакции Курциуса даны в схеме 8.7.

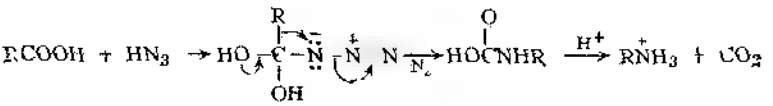
Другая реакция, которую иногда применяют для превращения карбоновых кислот в соответствующие амины с отщеплением диоксида углерода, — окисление амидов гипобромитом. Возможно, что промежуточными продуктами этой реакции являются N-бромамиды [86]:



Эта реакция известна как *перегруппировка Гофмана*. Предполагают, что миграция происходит синхронно с элиминированием бромид-иона. Она может использоваться для замещения карбоксильной группы на аминогруппу, что особенно ценно для синтеза некоторых ароматических аминов, например [87]:

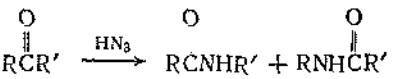


Карбоновые кислоты и их эфиры также можно превратить в амины с потерей карбонильной группы реакцией с азотистоводородной кислотой HN_3. Она известна как *реакция Шмидта* [88]. В этом процессе, как и в реакции Курциуса, электронодефицитный центр возникает в результате отщепления азота из азидной группы. Интермедиат образуется путем присоединения азотистоводородной кислоты к карбонильной группе. Мигрирующая группа сохраняет свою конфигурацию.



Если реакцию Шмидта применяют к α,β-ненасыщенным карбоновым кислотам, то продуктом перегруппировки оказывается енамин, который гидролизуется до соответствующего кетона (см. реакцию 3 на схеме 8.8).

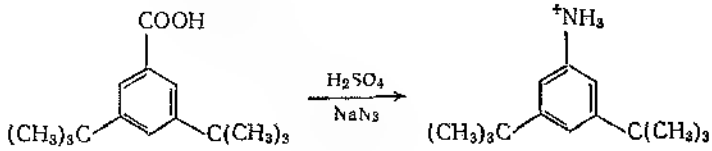
Реакцией с азотистоводородной кислотой кетоны превращаются в амиды, и, следовательно, это другой метод осуществления такого же превращения, как и при перегруппировке Бекмана:



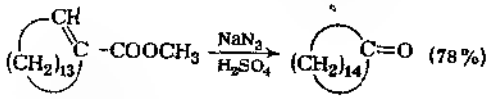
Факторы, определяющие возможность миграции того или иного радикала в кетоне не вполне ясны Это является недостатком данного метода, так как не всегда удается предсказать состав смеси продуктов

С карбоновыми кислотами и их эфирами

(1) [88а] $PhCH_2COOH \xrightarrow[\text{полифосфорная кислота}]{NaN_3} PhCH_2NH_2$ (67%)

(2) [88б] 

(93%)

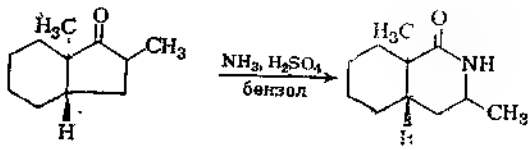
(3) [88в] 

(78%)

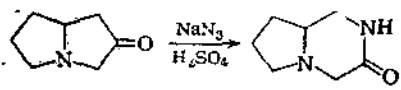
С кетонами

(4) [88г]

(59%)

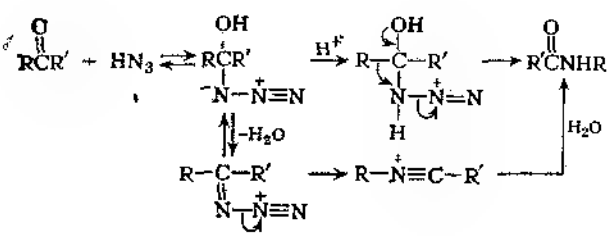
(5) [88д] 

(30%)

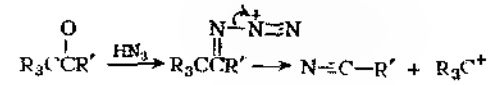
(6) [88е] 

(44%)

для несимметричных кетонов. Как и в случае карбоновых кислот, ключевой интермедиат образуется за счет присоединения азотистоводородной кислоты к карбонильной группе. В некоторых случаях разложению может предшествовать стадия дегидратации:



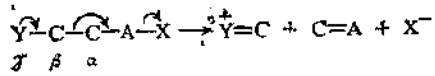
Если один из заместителей в кетоне способен к образованию стабильного карбениевого иона, то может осуществляться фрагментация до нитрила и карбениевого иона [89—91]:



Некоторые примеры реакции Шмидта даны на схеме 8.8.

8.4. РЕАКЦИИ ФРАГМЕНТАЦИИ

Термин «фрагментация» присвоен реакциям, в которых углеродный скелет разрывается при возникновении дефицита электронов. Структурным признаком легкой осуществимости фрагментации является присутствие в β-положении к возникающему электронодефицитному центру атома углерода, который может легко принять характер карбениевого иона:

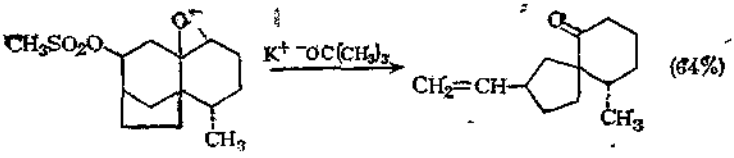


Этот тип реакций реализуется особенно легко, когда в γ-положении находится гетероатом, например азот или кислород, с неподеленной парой электронов, способствующий стабилизации нового карбениевого центра [92]. Фрагментация может проходить как синхронный процесс

СХЕМА 8.9. РЕАКЦИИ ФРАГМЕНТАЦИИ

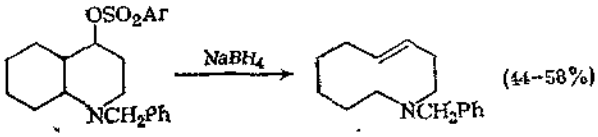
Сольволитическая фрагментация, промотируемая гетероатомами

(1) [93а]



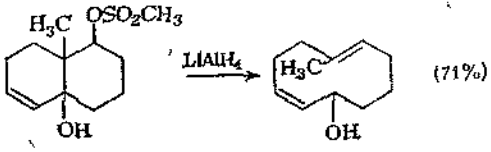
(64%)

(2) [93б]



(44–58%)

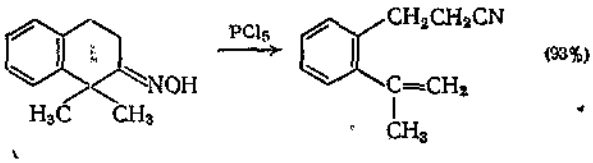
(3) [93в]



(71%)

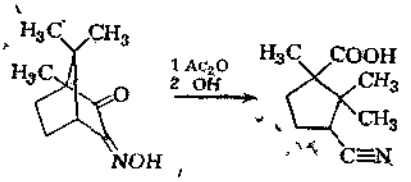
Фрагментация при перегруппировке Бекмана

(4) [93г]

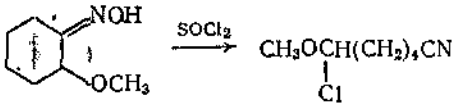


(93%)

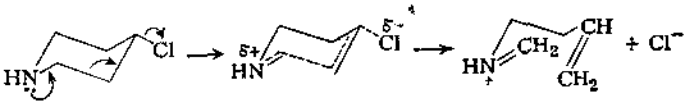
(5) [93д]



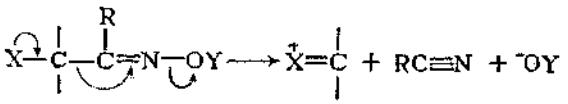
(6) [93е]



или ступенчато. Синхронный механизм характеризуется повышенными скоростями реакций, он требует геометрии молекул, обеспечивающей непрерывное перекрывание орбиталей, участвующих в процессе. Например, сольволиз 4-хлорпиперидина идет быстрее, чем сольволиз хлорциклогексана, и происходит с фрагментацией [93]:

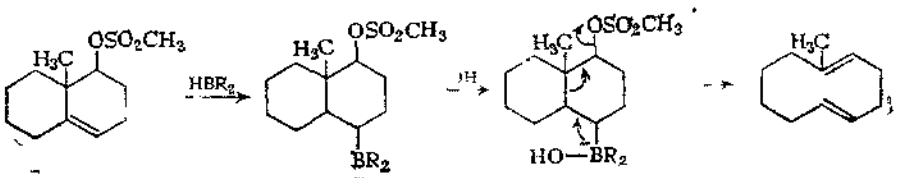


В ряде случаев фрагментация происходит при перегруппировках по Бекману. Продукты, образующиеся в результате фрагментации, — карбениевый ион и нитрил:



Фрагментация весьма вероятна, если X — атом азота, кислорода или серы. Она может также осуществляться, когда один из заместителей в оксиме — третичная алкильная группа. Несколько примеров реакций фрагментации в условиях перегруппировки Бекмана даны на схеме 8.9.

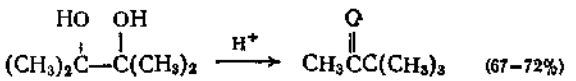
Процессы фрагментации могут иметь синтетическое значение как способ получения одного большого цикла из двух конденсированных (см., например, реакцию 3 на схеме 8.9). Было показано, что борорганические соединения подвергаются фрагментации, если δ-углеродный атом несет хорошую уходящую группу [94]. Промежуточно, вероятно, образуется тетраэдрический интермедиат — продукт присоединения гидроксил-аниона к бору:



8.5. НЕКОТОРЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ КАРБЕНИЕВЫХ ИОНОВ

В данном разделе не рассматриваются скелетные перегруппировки, которые сопровождают реакции замещения по механизму S_N1, так как реакции этого типа обсуждались в гл. 5 кн. 1. В центре внимания будут реакции соединений со специфическими структурными особенностями, которые содействуют изменениям скелета.

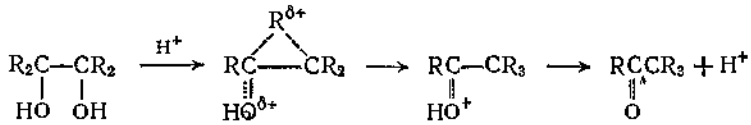
Одна из таких реакций — катализуемое кислотами превращение диолов в кетоны. Эту реакцию иногда называют *пинаколоновой перегруппировкой* [95]. Классический пример такой реакции — превращение 2,3-диметилбутандиола-2,3 (пинакола)* в метил-*трет*-бутилкетон (пинаколон) [96]:



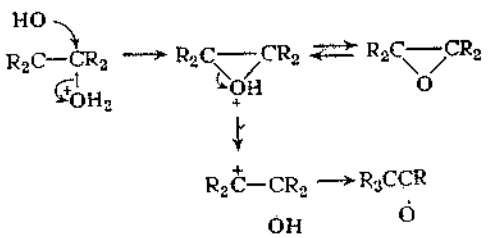
(67–72%)

* В переводе сохранены английские названия пинакол и пинаколон вместо укоренившихся в русском языке названий пинакон и пинаколин, окончания в которых не соответствуют химической природе соединений. — *Прим. ред.*

Механизм реакции включает образование карбениевого иона с последующей миграцией заместителя, которой содействует электронодонорный эффект оставшейся гидроксильной группы:

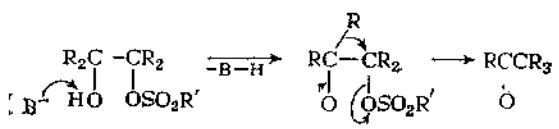


В некоторых случаях реакция частично проходит через эпоксидный интермедиат [97]:



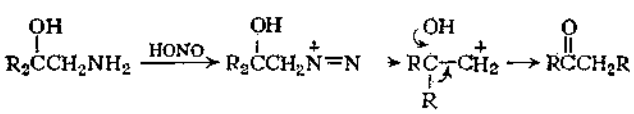
В традиционных условиях проведения пинаколоновой перегруппировки гликоль обрабатывают сильной кислотой. При этом более легко ионизующаяся связь С—О генерирует карбениевый ион, в результате чего происходит миграция одной из групп от соседнего карбинольного фрагмента. Как стереохимические особенности, так и «склонность к миграции» могут быть факторами, определяющими степень участия в миграции двух неодинаковых групп.

Другой метод проведения той же самой суммарной перегруппировки включает синтез моносульфонатного эфира гликоля. Эти соединения перегруппировываются под действием оснований:

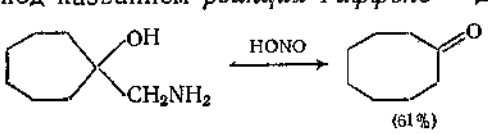


Этот метод можно использовать для изменения направления перегруппировки по сравнению с направлением, ожидаемым для катализуемой кислотами реакции соответствующего гликоля. Например, в случае гликолей, содержащих один вторичный и один третичный гидроксил, предпочтительнее сульфонируется вторичная группа. Наоборот, в условиях кислотного катализа легче ионизуется третичный гидроксил. Этот метод имеет некоторое значение для перегруппировок циклических систем, особенно при синтезе терпенов (см. примеры 4 и 5 на схеме 8.10).

Аминометилкарбинолы при обработке азотистой кислотой превращаются в кетоны:



Эта реакция используется для получения кетонов с расширением цикла и известна под названием *реакции Тиффено — Демьянова* [98]:



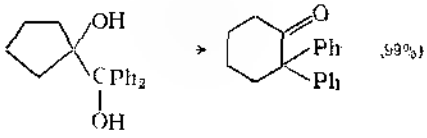
(61%)

{См. [99]}

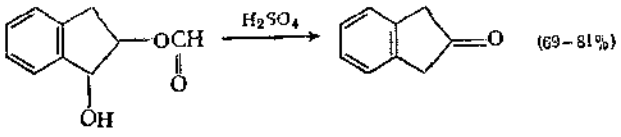
Процесс диазотирования приводит к тому же типу β-гидроксикарбениевого иона, что и при пинаколоновой перегруппировке. Давно известный

СХЕМА 8.10. НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕРЫ ПИНАКОЛИНОВЫХ ПЕРЕГРУППИРОВОК

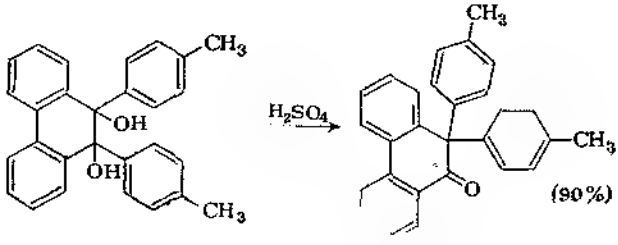
(1) [97а]



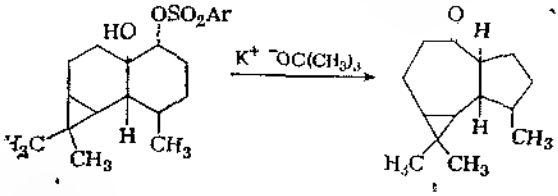
(2) [97б]



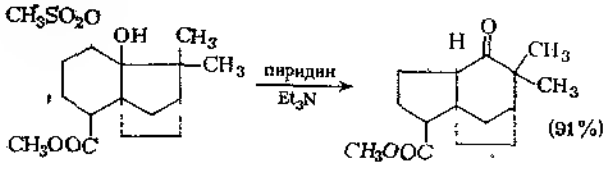
(3) [97в]



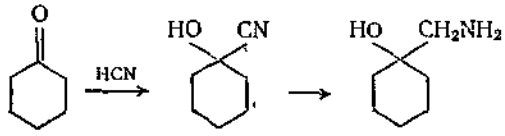
(4) [97г]



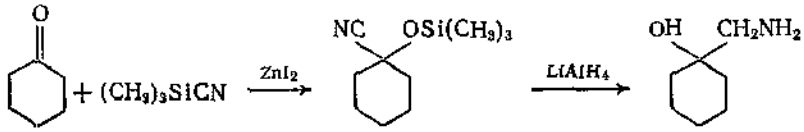
(5) [97д]



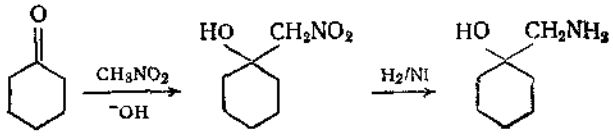
метод получения требуемых аминометилкарбинолов заключается в образовании цианидрина с последующим восстановлением:



Триметилсилилцианиды реагируют с кетонами с образованием триметилсилильных эфиров цианидринов. Эти соединения можно непосредственно восстанавливать до аминометилкарбинолов с помощью алюмогидрида лития [100]:

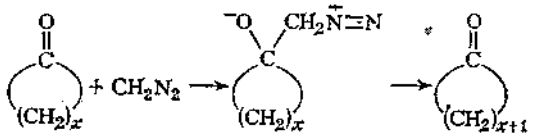


Другой метод синтеза аминометилциклоалканолов заключается в восстановлении аддуктов нитрометана с циклическими кетонами [101]:

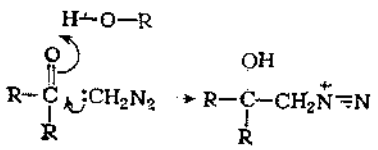


Диазотирование аминометилциклоалканов также может привести к расширению цикла, но из-за отсутствия гидроксильной группы, содействующей перегруппировке, реакция гораздо менее специфична. Обычно получают смеси алкенов и спиртов, как перегруппированных, так и неперегруппированных, поэтому реакцию редко применяют в синтезе [98].

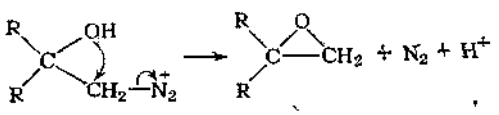
Реакции кетонов с диазоалканами иногда приводят к продуктам с расширенными циклами с синтетически приемлемыми выходами [102]. Реакция осуществляется присоединением диазоалкана с последующим элиминированием азота и миграцией:



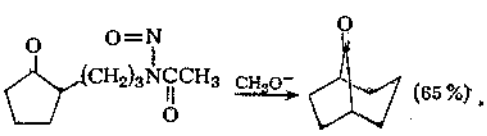
В протонных растворителях реакция протекает по существу через тот же самый интермедиат, который участвует в реакции Тиффено — Демьянова. Так как продуктом реакции является также кетон, то последующее присоединение диазометана может привести к высшим гомологам. Наилучшие выходы получают тогда, когда исходный кетон более активен, чем продукт реакции, поэтому реакция идет хорошо в случае напряженных кетонов. Можно использовать также и гомологи диазометана [103]. Было обнаружено, что реакция ускоряется спиртовыми растворителями. Вероятно, этот эффект обусловлен тем, что гидроксильная группа ведет себя как донор протонов, что облегчает стадию присоединения [104].



Побочные продукты, иногда образующиеся в этих реакциях — оксираны, получающиеся в результате присоединения фрагмента CH_2 к карбонильной группе:

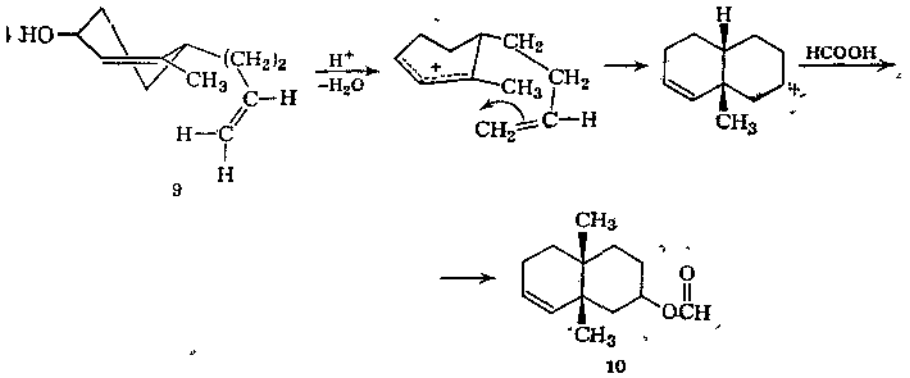


Внутримолекулярные реакции между диазогруппами и карбонильными центрами можно использовать для создания бициклических систем, например [105]:

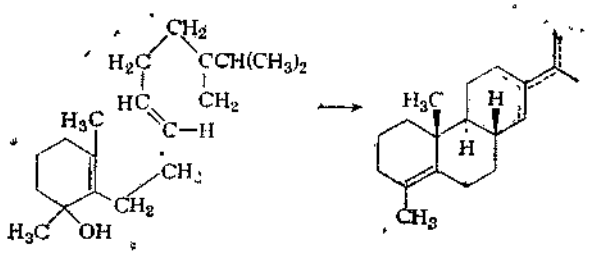


Иногда эффективным методом синтеза циклических соединений является обработка полиолефинов протонными или льюисовыми кислотами. Реакция протекает путем электрофильной атаки; при этом необходимо, чтобы олефиновый фрагмент, который должен участвовать в циклизации, был расположен подходящим для этого образом. Например, соединение (9) количественно превращается в (10) при обработке

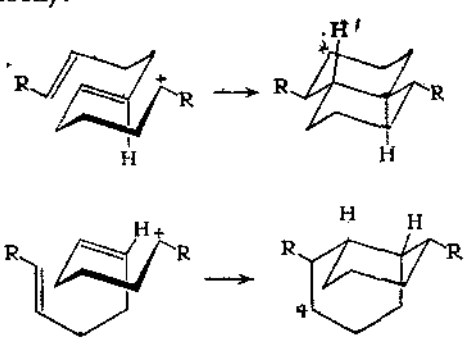
муравьиной кислотой. Реакция начинается с протонирования и ионизации аллильной спиртовой группы, например [106]:



Полиолефины с более длинной цепью могут циклизоваться в полициклические системы (в приведенном ниже примере [107] продукт реакции является смесью четырех изомерных диенов; возможные положения второй двойной связи обозначены пунктирными линиями):

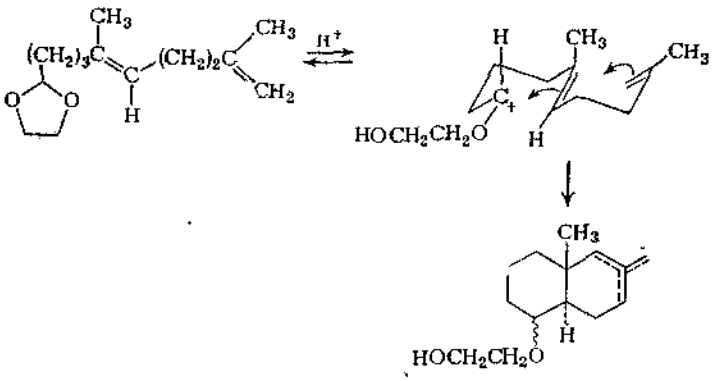


Обычно такие реакции высокостереоселективны, их стереохимический результат может быть предсказан на основе конформаций реагентов [108]. Стереохимию продуктов циклизации в декалиновом ряду можно предсказать, предполагая, что образующееся циклогексановое кольцо имеет конформацию кресла. Стереохимия сочленения колец соответствует ожидаемой при *анти*-атаке по участвующей в реакции двойной связи (или связей):



Чтобы реакция имела серьезное синтетическое значение, генерирование катионного участка, с которого начинается циклизация, должно происходить в мягких условиях. Из числа известных в настоящее время систем наиболее реакционноспособны аллильные спирты, которые легко циклизуются в кислой среде. Муравьиная кислота и льюисовы кислоты, например хлорид олова, оказались эффективными реагентами для циклизации полиолефиновых аллильных спиртов. Ацетали образуют в кислых растворах α-алкоксикарбениевые ионы и могут инициировать цик-

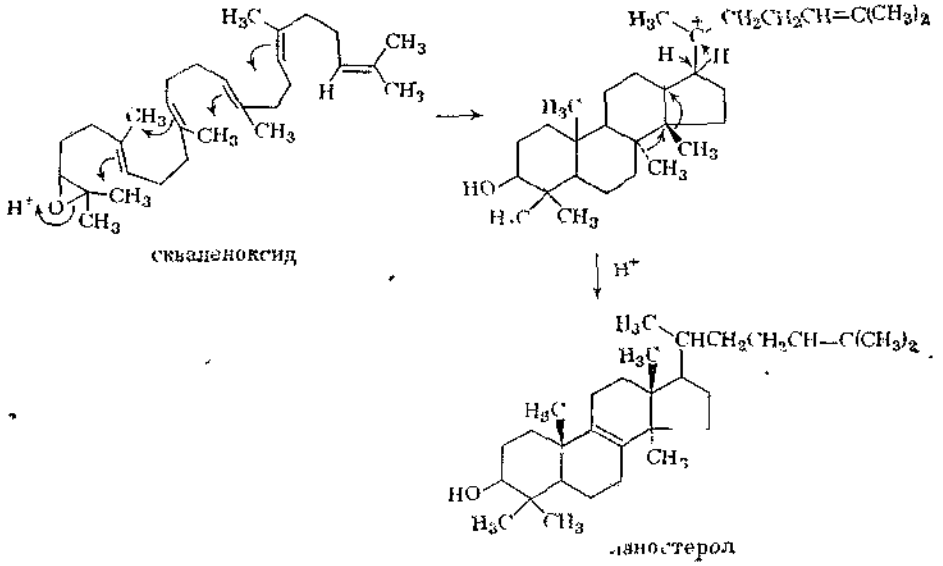
лизацию соответствующих полиолефиновых систем [109] (пунктирными линиями показаны возможные положения двойной связи в образующейся смеси изомеров):



Другой важный метод образования требуемого электрофильного участка — катализуемое кислотами раскрытие эпоксидных колец [110].

Так как непосредственным продуктом стадии циклизации является карбениевый ион, часто оказывается, что продукт реакции состоит из смеси родственных соединений, образующихся из одного и того же карбениевого иона. Обычно смесь состоит из продуктов захвата карбениевого иона нуклеофильным растворителем и алкенов, образующихся при элиминировании протона.

Циклизация полиолефинов имеет существенное значение в синтезе полициклических продуктов терпенового ряда. Вероятно, эти синтезы напоминают те процессы, с помощью которых полициклические соединения конструируются из линейных полиолефинов в природе. Наиболее эффектным примером биологического синтеза полициклического скелета из ациклических промежуточных соединений может служить превращение скваленоксида в стероид ланостерол (ланостерин) и далее в другие стероиды:

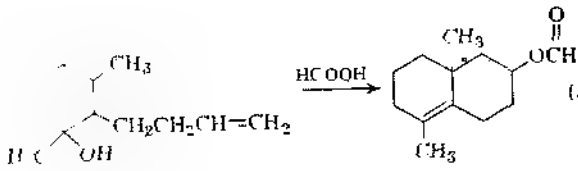


скваленоксид

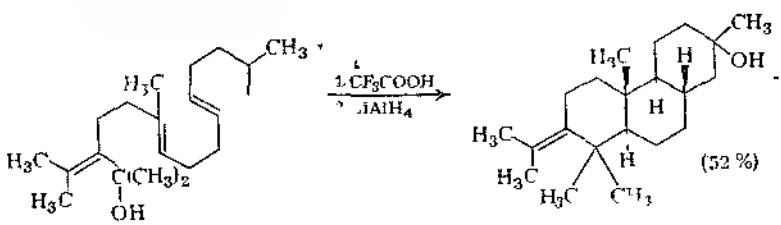
ланостерол

Некоторые примеры лабораторных синтезов, включающих циклизацию полиолефинов, приведены на схеме 8.11.

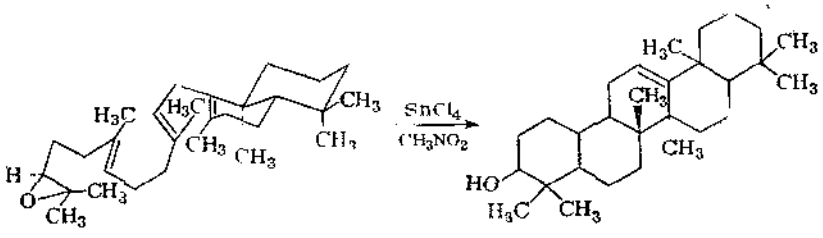
(1) [110а]



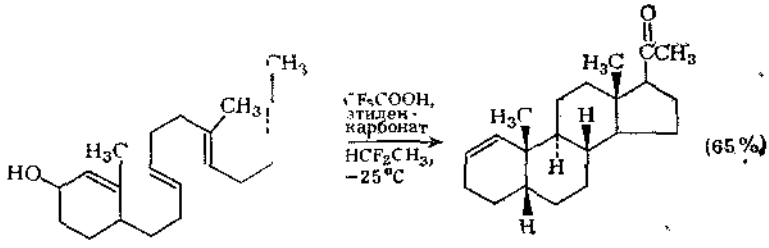
(2) [110б]



(3) [110в]



(4) [110г]



ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

S. P. McManus (ed.), Organic Reactive Intermediates, Academic Press, New York, NY, 1973.

КАРБЕНЫ

M. Jones, Jr., R. A. Moss, Carbenes, John Wiley a. Sons, New York, NY, 1973.
D. Bethell, Prog. Phys Org. Chem. 7, 153 (1968).
W. Kirmse, Carbene Chemistry, Academic Press, New York, NY, 1971 [*В. Кирмсе.* Химия карбенов. Пер. с англ./Под ред. Д. Н. Курсанова. М., «Мир», 1966. 324 с.].

НИТРЕНЫ

W. Lwowski (ed.), Nitrenes, Interscience, New York, NY, 1970.
R. A. Abramovitch, E. P. Kyba, in: The Chemistry of the Azido Group, S. Patai (ed.), Interscience, New York, NY, 1971, pp. 331—895.
G. L'Abbe, Chem. Rev. 69, 345 (1969).

ПЕРЕГРУППИРОВКИ

P. de Mayo (ed.), Molecular Rearrangements, V. 1, 2, Interscience, New York, NY, 1963.
B. S. Thyagarajan (ed.), Mechanisms of Molecular Migrations, V. 1—4, Wiley-Interscience, New York, NY, 1968—1971.
D. Redmore, C. D. Gutsche, Adv. Alicyclic Chem. 3, 1 (1971).

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *J. F. Harrison*, Acc. Chem. Res. 7, 378 (1974).
2. *R. Gleiter, R. Hoffmann*, J. Am. Chem. Soc. 90, 5457 (1968).
3. *F. X. Powell, D. R. Lide*, J. Chem. Phys 45, 1067 (1966).
4. *L. Andrews*, J. Chem. Phys. 48, 979 (1968), *L. Andrews, T. G. Carver*, J. Chem. Phys. 49, 896 (1968).
5. *P. S. Skell, A. Y. Garner*, J. Am. Chem. Soc. 78, 5430 (1956).
6. *D Seyferth, J. Y.-P. Mui, R Damrauer*, J Am. Chem. Soc. 90, 6182 (1968).
7. *R. A Moss*, in: Carbenes, M. Jones, Jr., R A. Moss (eds.), John Wiley a Sons, New York, NY, 1973, pp. 153—304.
8. *D. M. Lemal, E. P. Gosselink, S. D. McGregor*, J. Am. Chem. Soc 88, 582 (1966).
9. *W. M. Jones, M. E. Stowe, E. E. Wells, Jr., E. W. Lester*, J. Am Chem. Soc., 90, 1849 (1968)
10. *L. W Christensen, E. E. Waali, W. M. Jones*, J Am. Chem. Soc 94, 2118 (1972).

10а. *W. J. Baron, M. R. DeCamp, M E. Hendrick, M. Jones, Jr., R. H. Levin, M. B Sohn*, in Carbenes, M. Jones, Jr., R. A. Moss (eds.), John Wiley a. Sons, New York, NY, 1973, pp. 1—151.

10б. *W. R. Bamford, T. S. Stevens*, J. Chem Soc. 4735 (1952).

10в *H M. Frey*, Adv. Photochem. 4, 225 (1966).

10г *G. W. Griffin, N. R. Bertoniere*, in: Carbenes, M Jones, Jr, R A. Moss (eds.), John Wiley a. Sons, New York, NY, 1973, pp. 318—332.

10д *W. Kirmse*, Carbene Chemistry, Academic Press, New York, NY, 1971, pp 96—109, 129—149.

10е *D. Seyferth*, Acc. Chem Res. 5, 65 (1972).

11. *M. Neeman, W. S. Johnson*, Org. Synth. V, 245 (1973).
12. *F. Arndt*, Org. Synth II, 165 (1943) [СОП, 2, 174 (1949)].
13. *Th. J. de Boer, H J. Backer*, Org. Synth. IV, 250 (1963) [СОП, 12, 24 (1964)].
14. *J. A. Moore, D. E. Reed*, Org. Synth V, 351 (1973) [СОП, 8, 7 (1958)].
15. *W. M. Jones, D. L. Muck, T. K. Tandy, Jr*, J Am. Chem Soc 88, 68 (1966); *W M. Jones, D. L. Muck*, J. Am. Chem. Soc. 88, 3798 (1966); *R. A. Moss*, J. Org. Chem. 31, 1082 (1966).
16. *L. I. Smith, K. L. Howard*, Org. Synth III, 351 (1955) [СОП, 3, 232 (1952)].
17. *C. S. Elliott, H. M. Frey*, Trans. Faraday Soc 64, 2352 (1968); *C. D. Gutsche, G. L. Bachman, R. S Coffey*, Tetrahedron 18, 617 (1962).
18. *W. R Moser*, J. Am. Chem Soc. 91, 1135, 1141 (1969).
19. *G. M Kaufman, J. A. Smith, G. G. Van der Stouw, H. Schechter*, J. Am. Chem. Soc. 87, 935 (1965)
20. *J. H. Bayless, L. Friedman, F. B. Cook, H. Schechter*, J Am. Chem. Soc. 90, 531 (1968).
21. *E. Schmitz*, Dreiringe mit Zwei Heteroatomen, Springer-Verlag, Berlin, 1967, pp. 114—121.
22. *R. S. Becker, R. O. Bost, J. Kolc, N. R. Bertoniere, R. L. Smith, G. W. Griffin*, J Am Chem Soc 92, 1302 (1970).
23. *T. Do-Minh, A M Trozzolo, G. W. Griffin*, J Am Chem Soc. 92, 1402 (1970).
24. *G. W Griffin, N. R. Bertoniere*, in: Carbenes, V. 1, M Jones, Jr., R. A Moss (eds.), John Wiley a. Sons, New York, NY, 1973, pp. 306—318.
25. *J. Hine*, J Am Chem Soc. 72, 2438 (1950); *J. Hine, A. M. Dowell, Jr*, J. Am. Chem. Soc 76, 2688 (1954).
26. *G Köbrich, H. Trapp, K Flory, W Drischel*, Chem. Ber 99, 689 (1966); *G. Köbrich, H. R. Merkle*, Chem. Ber. 99, 1782 (1966).
27. *G. L. Closs, L. E Closs*, J. Am Chem. Soc. 82, 5723 (1960).
28. *W. von E Doering, A. K Hoffmann*, J Am Chem Soc. 76, 6162 (1954).
29. *G Köbrich*, Angew. Chem. Int Ed. Engl. 6, 41 (1967).
30. *W. T. Miller, Jr., D. M. Whalen*, J. Am. Chem Soc 86, 2089 (1964); *D. F. Hoeg, D. I. Lusk, A. L. Crumbliss*, J. Am Chem Soc. 87, 4147 (1965)
31. *P S Skell, M S. Cholod*, J. Am. Chem. Soc. 91, 6035, 7131 (1969); J. Am. Chem, Soc. 92, 3522 (1970).
32. *G L Closs, R A Moss*, J Am. Chem Soc. 88, 4042 (1964).
33. *W. E. Farham, E E Schweizer*, Org. React. 13, 55 (1963) [СОП, 13, 66 (1966)].
34. *D. Seyeferth, J. M Burlitch, R. J. Minasz, J. Y.-P. Mui, H. D. Simmons, Jr., A. J H. Treiber, S. R. Dowd*, J Am. Chem. Soc. 87, 4259 (1965)
35. *D Seyferth, J. Y-P. Mui, J M. Burlitch*, J. Am Chem Soc 89, 4953 (1967).
36. *D. Seyferth, D. C. Mueller, R. L. Lambert, Jr*, J. Am. Chem Soc. 91, 1562 (1969).
37. *P S Skell, R. C. Woodworth*, J Am Chem Soc 78, 4496 (1956).
38. *R. Hoffmann*, J Am Chem Soc 90, 1475 (1968), *R. Hoffmann, D. M. Hayes, P. S Skell*, J Phys Chem. 76, 664 (1972).

38а. *R. R. Sauers, P. E. Sonnett*, Tetrahedron 20, 1029 (1964).

38б. *R. G. Salomon, J. K Kochi*, J. Am Chem Soc. 95, 3300 (1973).

38в *G. L. Closs, R. A, Moss*, J. Am Chem. Soc. 86, 4042 (1964).

38г. *D. F. Hoeg, D. L Lusk, A. L. Crumbliss*, J. Am Chem Soc 87, 4147 (1965).

38д *D Seyeferth, D C Mueller, R. L. Lambert, Jr*, J Am Chem. Soc. 91, 1562 (1969).

38е *D Seyferth, D. C. Mueller*, J. Am. Chem. Soc. 93, 3714 (1971).

38ж. *L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, G. R. Allen, Jr*, J. Am. Chem Soc. **94**, 7761 (1972).
38з. *S. Winstein, J. Sonnenberg*, J Am. Chem. Soc. **83**, 3235 (1961).
38и. *R. J. Rawson, I. J Harrison*, J. Org. Chem. **35**, 2057 (1970).
38к. *J. Nishumura, N Kawabata, J. Furukawa*, Tetrahedron **25**, 2647 (1969).
38л. *J. H.-H. Chan, B Rickborn*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6406 (1968).
38м. *U. T. Bhalerao, J. J. Plattner, H. Rapoport*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 3429 (1970).
38н. *W. von E Doering, M. Pomerantz*, Tetrahedron Lett., 961 (1964).
38о. *B. M. Trost, R. M Cory*, J. Am Chem. Soc. **93**, 5572 (1971).
39. *H. E Simmons, R. D. Smith*, J. Am. Chem Soc. **80**, 5323 (1958); **81**, 4256 (1959); *H. E Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, C. M Hoiness*, Org. React. **20**, 1 (1973)
40 *E. P Blanchard, H. E. Simmons*, J Am. Chem. Soc. **86**, 1337 (1964); *H E. Simmons, E P. Blanchard, R. D. Smith*, J Am. Chem. Soc. **86**, 1347 (1964).
41. *J. H.-H-Chan, B. Rickborn*, J. Am Chem. Soc. **90**, 6406 (1968); *J. A. Staroscik, B. Rickborn*, J Org. Chem. **37**, 738 (1972).
42 *G. A. Russell, D. G. Hendry*, J Org Chem. **28**, 1933 (1963).
43 *E. Ciganek*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 1454 (1967).
44. *J. E. Baldwin, R. A. Smith*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 1886 (1967).
45. *D. B. Richardson, M. C. Simmons, I. Dvoretzky*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 1934 (1961).
46. *W. von E. Doering, L. H. Knox*, J Am. Chem Soc. **83**, 1989 (1961).
46а. *R. H. Shapiro, J H. Duncan, J. C. Clopton*, J Am. Chem. Soc. **89**, 1442 (1967).
46б. *W. Kirmse, G. Wächterschäuser*, Tetrahedron **22**, 63 (1966).
46в. *T. Sasaki, S. Eguchi, T. Kiriyama*, J. Am Chem Soc. **91**, 212 (1969).
46г. *U. R. Ghatak, S. Chakrabarty*, J Am Chem. Soc **94**, 4756 (1972).
46д. *L. A Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, G. R. Allen, Jr*, J. Am. Chem Soc **94**, 7761 (1972)
47. *J W. Wilt, W. J Wagner*, J. Org. Chem. **29**, 2788 (1964).
48. *H. Philip, J. Keating*, Tetrahedron Lett., 523 (1961).
49. *G. Kaufman, F. Cook, H. Shechter, J. Bayless, L. Friedman*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5736 (1967).
50. *R. H. Shapiro, M. J. Heath*, J Am. Chem Soc **89**, 5734 (1967).
50а. *H E. Zimmerman, G A. Epling*, J. Am Chem. Soc **94**, 8749 (1972).
50б. *W. L. Scott, D. A. Evans*, J. Am Chem. Soc. **94**, 4779 (1972).
50в. *W. G Dauben, M. E. Lorber, N. D. Vietmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan, K. Tomer*, J. Am Chem Soc. **90**, 4762 (1968).
50г. *J. E. Baldwin, M. S Kaplan*, J Am Chem. Soc **94**, 668 (1972).
51 *W. M. Jones, J. W. Wilson, Jr., F. B. Tutwiler*, J Am. Chem. Soc. **85**, 3309 (1963).
52. *W. R. Moore, H. R. Ward*, J. Org Chem. **25**, 2073 (1960).
53 *G. L. Closs, L. E. Closs, W. A. Böll*, J. Am. Chem Soc. **85**, 3796 (1963).
54. *E. J. York, W. Dittmar, J. R. Stevenson, R. G. Bergman*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5680 (1973).
55. *F. D. Lewis, W. H. Saunders, Jr.*, in Nitrenes, W. Lwowski (ed.), Ietrescience, New York, NY, 1970, pp. 47 -98
56. *P. A. S. Smith*, in. Nitrenes, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp 99—162
57. *W. Lwowski*, in: Nitrenes, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 185 224.
58. *D. S. Breslow*, in. Nitrenes, W Lwowski (ed), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 245 303; *R. A. Abramovitch, R G. Sutherland*, Fortschr. Chem. Forsch. **16**, 1 (1970).
59. *R. M. Moriarty, R. C. Reardon*, Tetrahedron **26**, 1379 (1970), *R A. Abramovitch, E. P. Kyba*, J Am Chem Soc. **93**, 1537 (1971); *R. M. Moriarty, P. Serridge*, J. Am. Chem. Soc 93, 1534 (1971).
60. *P. A. S Smith, B. B. Brown*, J. Am. Chem Soc. **73**, 2435, 2438 (1951); *J. S. Swenton, T. J. Ikeler, B. H. Williams*, J. Am. Chem Soc. **92**, 3103 (1970).
61. *W. Lwowski*, Angew Chem Int Ed Engl, **6**, 897 (1967).
62. *O. E. Edwards*, in: Nitrenes, W. Lwowski (ed), Interscience, New Yor, NY, 1970, pp. 225 243
63. *J Brown, O E Edwards*, Can. J. Chem. **45**, 2599 (1967)
64. *D. S Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, W. B. Renfrow*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2273 (1969).
65. *R A Abramovitch G. N. Knaus, V. Uma*, J. Org. Chem. **39**, 1101 (1974).
66. *W. E. Bachman, W. S. Struwe*, Org. React. **1**, 38 (1942) [ОР, 1, 53 (1948); *Л Л Родина, И. К Коробицина*, Усп. химии, **36**, 611 (1967)]
67. *S. A. Matlin, P. G. Sammes*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2623 (1972); *J. Fenwick, G. Frater, K. Ogi, O. P. Strausz*, J. Am Chem Soc. **95**, 124 (1973).
68. *Y. Yukawa, T Ibata*, Bull. Chem. Soc Jpn **42**, 802 (1969).
69. *Y. Yukawa, Y. Tsuno, T. Ibata*, Bull Chem Soc. Jpn, **40**, 2613, 2618 (1967); *W. Jugelt, D Schmidt*, Tetrahedron **25** 969 (1969).
69а. *M. S. Newman, P. F. Beal*, III, J. Am. Chem, Soc. **72**, 5163 (1956).

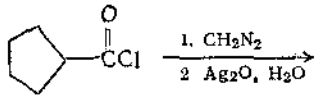
69б. *V. Lee, M. S. Newman*, Org Synth. 50, 77 (1970).
69в *E. D. Bergmann, E. Hoffmann*, J. Org Chem 26, 3555 (1961).
69г. *K. B. Wiberg, B. A. Hess, Jr.*, J. Org. Chem 31, 2250 (1966).
69д. *J. Meinwald, P. G. Gassman*, J. Am Chem. Soc. 82, 2857 (1960).
70. *A. S. Kende*, Org. React. 11, 261 (1960); *А. А. Ахрем, Т. К. Устынюк, Ю. А. Титов*, Усп. химии, 39, 1560 (1970)
71. *F. G. Bordwell, R. G. Scamehorn, W. R. Springer*, J. Am. Chem. Soc. 91, 2087 (1969); *F. G. Bordwell, J. G Strong*, J. Org Chem. 38, 579 (1973).
72. *E. W. Warnoff, C. M. Wong, W. T. Tai*, J. Am Chem. Soc. 90, 514 (1968).
73. *P B Loftfield*, J. Am. Chem. Soc. 73, 4707 (1951).
74. *C. Rappe, L. Knutsson, N. J. Turro, R. B. Gagosian*, J. Am. Chem. Soc. 92, 2032 (1970).
75. *F. G. Bordwell, M. W. Carlson*, J. Am. Chem. Soc 92, 3377 (1970).
76. *H O. House, F. A. Richey, Jr.*, J Org. Chem. 32, 2151 (1967).
76а. *S. Sarel, M. S. Newman*, J. Am. Chem. Soc. 78, 416 (1956).
76б *D. W. Goheen, W. R Vaughan*, Org. Synth. IV, 594 (1963) [СОП, 11, 42 (1961)].
76в. *E. W. Garbisch, Jr, J. Wohllebe*, J. Org. Chem 33, 2157 (1968).
76г. *R. J Stedman, L. S. Miller, L D. Davis, J. R. E. Hoover*, J. Org. Chem 35, 4169 (1970).
77. *L A Paquette*, Acc. Chem. Res 1, 209 (1968); *L. A. Paquette*, in: Mechanisms of Molecular Migrations, V I, B. S. Thyagarajan (ed), Wiley-Interscience, New York, NY, 1968, Chap. 3
78 *L. A. Paquette, J. C. Philips, R E. Wingard, Jr*, J. Am. Chem. Soc 93, 4516 (1971).
79 *I. G Donaruma, W. Z. Heldt*, Org. React 11, 1 (1960) [OP, 11, 7 (1965)]; *P. A. S. Smith*, Open Chain Nitrogen Compounds, V. II, W. A. Benjamin, New York, NY, 1966, pp. 47—54.
80 *P. A S. Smith*, in: Molecular Rearrangements, V I, P. de Mayo (ed.), Interscience, New York, NY, 1963, pp. 483—507.
81. *R. F. Brown, N M. van Gulick, G. H Schmid*, J Am. Chem Soc. 77, 1094 (1955).
82. *J. C. Craig, A R. Naik*, J Am. Chem. Soc. 84, 3410 (1962).
82а. *R. F. Brown, N. M. van Gulick, G. H. Schmid*, J Am. Chem. Soc. 77, 1094 (1955).
82б. *J. G. Hildebrand, Jr., M. T. Bogert*, J. Am Chem. Soc. 58, 650 (1936).
82в. *R. K. Hill, O. T. Chortyk*, J. Am Chem. Soc 84, 1064 (1962).
82г. *R. A. Barnes, M T. Beachem*, J. Am Chem Soc 77, 5388 (1955).
83. *S. Linke, G. T. Tisue, W. Lwowski*; J. Am. Chem. Soc. 89, 6308 (1967).
84. *P. A. S. Smith*, Org. React. 3, 337 (1946) [OP, 3, 322 (1951)]; *P. A. S. Smith*, Open Chain Nitrogen Compounds, V. 2, W. A. Benjamin, New York, NY, 1966, pp. 219—221.
85. *J. Weinstock*, J Org. Chem. 26, 3511 (1961)
85а *C. F. H. Allen, A. Bell*, Org. Synth. III, 846 (1955) [СОП, 3, 432 (1952)].
85б. *P. A. S. Smith*, Org. Synth IV, 819 (1963).
85в *J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, A. Eschenmoser*, Helv Chim Acta 44, 540 (1961).
85г. *C. Kaiser, J. Weinstock*, Org Synth 51, 48 (1971).
85д. *D. J. Cram, J. S Bradshaw*, J. Am. Chem Soc. 85, 1108 (1963).
86. *E. S Wallis, J. F. Lane*, Org .React. 3, 267 (1946) [OP, 3, 255 (1951)].
87. *G. C. Finger L. D. Starr, A. Roe, W. J. Link*, J. Org. Chem 27, 3965 (1962).
88. *H. Wolff*, Org. React. 3, 307 (1946) [OP 3, 293 (1951)]; *P. A S. Smith*, in: Molecular Rearrangements, P. de Mayo (ed), V. 1, Interscience, New York, NY, 1963, pp. 507 527.
88а. *R. M. Palmere, R. T Conley*, J, Org. Chem 35, 2703 (1970).
88б. *J. W. Elder, R. P Mariella*, Can J Chem 41, 1653 (1963).
88в. *B. D. Mookherjee, R. W. Trenkle, R. P. Patel*, J. Org Chem. 36, 3266 (1971).
88г. *T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru*, J. Org. Chem. 35, 4109 (1970).
88д. *E. J. Moriconi, M. A Stemniski*, J. Org Chem 37, 2035 (1972).
88е. *L. A. Paquette, M. K. Scott*, J Org. Chem. 33, 2379 (1968).
89. *R. K. Hill, R T. Conley, O. T. Chortyk*, J. Am. Chem. Soc. 87, 5646 (1965).
90. *R. M. Palmere, R. T. Conley, J. L. Rabinowitz*, J. Org. Chem. 37, 4095 (1972).
91 *R. T. Conley, B. E. Nowak*, J. Org. Chem 26, 692 (1961).
92 *C. A Grob*, Angew Chem. Int. Ed. Engl. 8, 535 (1969).
93. *R. D'Arcy, C. A. Grob, T. Kaffenberger, V. Krasnobajew*, Helv. Chim. Acta 49, 185 (1966).
93а. *J. A. Marshall, S. F. Brady*, J. Org. Chem 35, 4068 (1970).
93б. *J. A. Marshall, J H. Babler*, J. Org Chem. 34, 4186 (1969).
93в. *J. A. Marshall, W F. Huffman, J A. Ruth*, J Am. Chem. Soc. 94, 4691 (1972).
93г. *R. T. Conley, R. J Lange*, J. Org Chem 28, 210 (1963).
93д. *A Hassner, W. A. Wentworth, I. H Pomerantz*, J. Org. Chem 28, 304 (1963).
93е *M. Ohno, I Terasawa*, J. Am. Chem. Soc 88, 5683 (1966).
94. *J. A. Marshall, G. L. Bundy*, Chem. Commun , 854 (1967); *P S. Wharton, C. E Sundin, D. W Johnson, H. C Kluender*, J Org Chem. 37, 34 (1972).
95. *C. J. Collins, Q.* Rev Chem. Soc 14, 357 (1960).
96. *G. A. Hill, E. W. Flosdorf*, Org Synth I, 451 (1932) [СОП. 1, 340 (1949)].

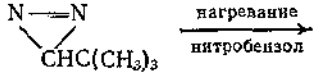
97. *S. Wold*, Acta. Chem. Scand. 23, 1266 (1969).
97а. *H. E. Zaugg, M. Freifelder, B. W. Horrom*, J. Org. Chem 15, 1191 (1950).
97б. *J. E. Horan, R. W. Schiessler*, Org. Synth. 41, 53 (1961) [СОП, 12, 76 (1964)].
97в. *E. J. Moriconi, F. T. Wallenberger, L. P. Kuhn, W. F. O'Connor*, J. Org. Chem. 22, 1651 (1957).
97г. *G. Büchi, W. Hofheinz, J. V. Paukstelis*, J. Am. Chem Soc. 88, 4113 (1966).
97д. *D. F. MacSweeney, R. Ramage*, Tetrahedron 27, 1481 (1971).
98. *P. A. S Smith, D. R. Baer*, Org React. 11, 157 (1960) [ОР, 11, 167 (1965)].
99. *F. F. Blicke, J. Azuara, N. J. Dorrenbos, E B. Hotelling*, J. Am. Chem. Soc. 75, 5418 (1953).
100. *D A. Evans, G. L. Carroll, K. Truesdale*, J. Org. Chem. 39, 914 (1974).
101. *W. E. Noland, J. F. Kneller, D. E Rice*, J. Org Chem. 22, 695 (1957).
102 *C. D. Gutsche*, Org. React. 8, 364 (1954) [ОР, 8, 469 (1956)].
103. *J. A. Marshall, J Partridge*, J. Org. Chem. 33, 4090 (1968).
104. *J. N. Bradley, G. W. Cowell, A. Ledwith*, J. Chem. Soc. 4334 (1964).
105. *C. D. Gutsche, D. M. Bailey*, J. Org. Chem. 28, 607 (1963).
106. *W. S. Johnson, P. J. Neustaedter, K K. Schmiegel*, J. Am. Chem. Soc. 87, 5148 (1965).
107 *W. S. Johnson, N. P. Jensen, J. Hooz, E. J. Leopold*, J Am. Chem. Soc. 90, 5872 (1968).
108. *W. S. Johnson*, Acc. Chem. Res. 1, 1 (1968).
109. *A. van der Gen, K. Wiedhaup, J. J. Swoboda, H C. Dunathan, W. S. Johnson*, J. Am. Chem Soc. 95, 2656 (1973)
110. *E, E van Tamelen, R. G. Nadeau*, J. Am. Chem. Soc. 89, 176 (1967)
110а. *J. A. Marshall, N. Cohen, A. R. Hochstetler*, J. Am. Chem. Soc. 88, 3408 (1966).
110б. *W. S. Johnson, T. K Schaaf*, Chem. Commun 611 (1969).
110в. *E E. van Tamelen, R. A. Holton, R. E. Hopla, W. E. Konz*, J. Am Chem. Soc. 94, 8228 (1972)
110г. *B. E. McCarry, R L. Markezich, W. S Johnson*, J. Am. Chem. Soc. 95, 4416 (1973).

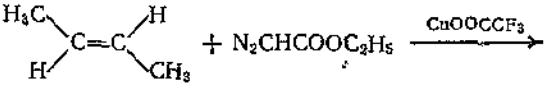
ЗАДАЧИ

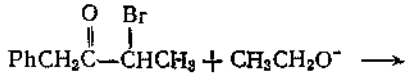
(Литература к этим задачам приведена на с. 439)

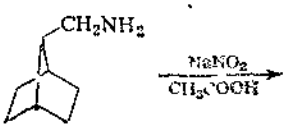
— 8.1. Укажите продукты, ожидаемые в следующих реакциях:

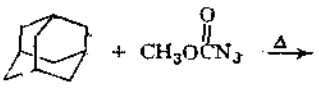
(а) 

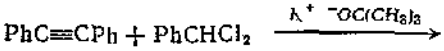
(б) 

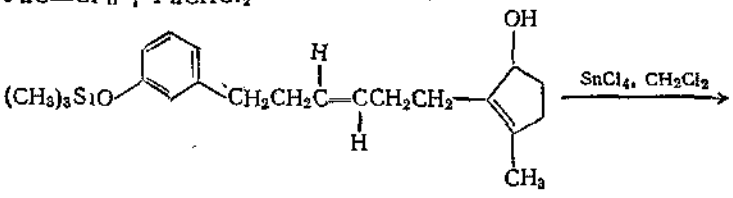
(в) 

(г) 

(д) 

(е) 

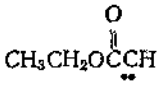
(ж) 

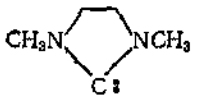
(з) 

— 8.2. Для каждого из приведенных ниже карбенов синглетное основное состояние предсказано либо в результате качественных структурных соображений, либо на основании теоретических расчетов. Укажите, какие структурные особенности в каждом случае могут привести к стабилизации синглетного состояния.

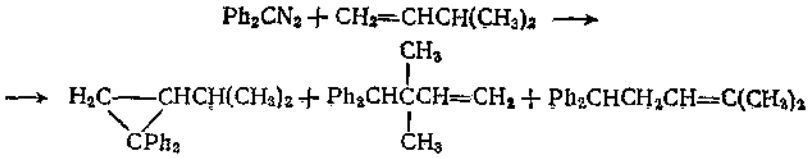
(*а*)

(*в*)

(*б*) 

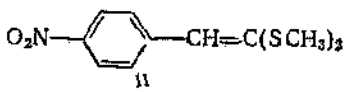
(*г*) 

— 8.3. Облучение дифенилдиазометана в 3-метилбутене приводит к трем основным продуктам. Объясните образование каждого из них.



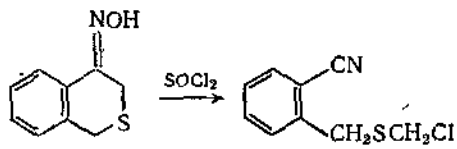
— 8.4. Гидроксильная группа в *транс*-циклооктен-3-оле определяет стереохимию реакции этого соединения с реактивом Симмонса — Смита. Используя модели, предскажите стереохимию образующегося продукта.

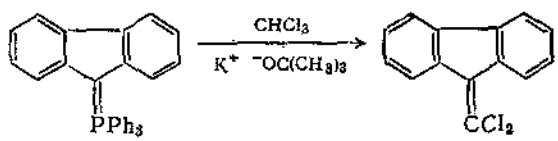
— 8.5. При обработке $(CH_3S)_2C{=}NNHSO_2Ar$ гидридом натрия в тетрагидрофуране в присутствии трифенилфосфина образуется желтая суспензия. Прибавление *п*-нитробензальдегида к реакционной смеси приводит к соединению (11) с выходом 64%. Объясните происходящее.

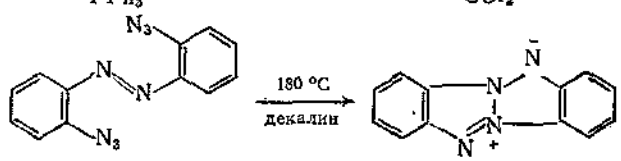


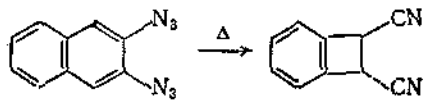
11

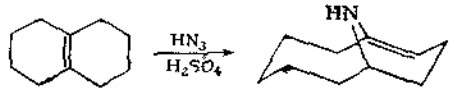
— 8.6. Предложите механизм для каждой из следующих реакций.

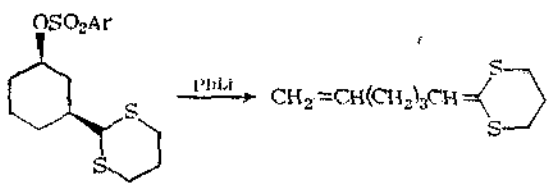
(*а*) 

(*б*) 

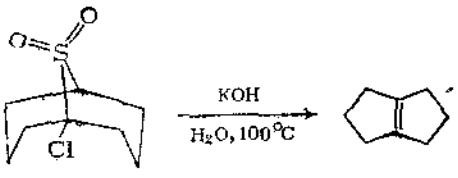
(*в*) 

(*г*) 

(*д*) 

(*е*) 

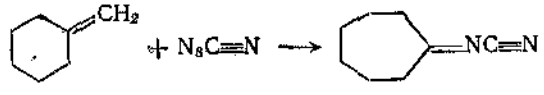
(ж)



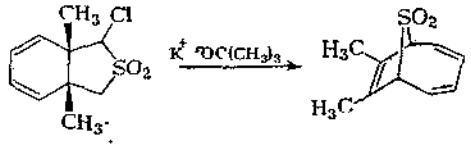
(з) $N_2C(COOCH_3)_2 \xrightarrow{280\ ^\circ C} CH_2{=}CHCOOCH_3$

(и) $(CH_3)_3CCCH_3 + SO_3 \longrightarrow (CH_3)_2C{-}C(CH_3)_2$ (O, O, SO_2)

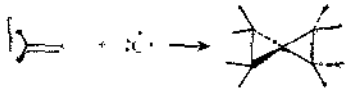
(к)



(л)

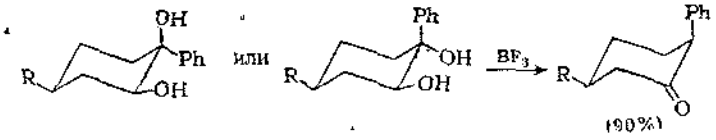


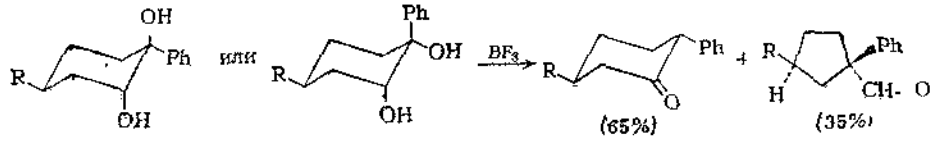
— 8.7. Реакции атомарного углерода в его основном состоянии с алкенами аналогичны реакциям простых карбенов при этом образуются спиропентаны:



Обсудите тот факт, что реакция атомарного углерода с *транс*-бутеном-2 дает три диастереомерных тетраметилспиропентана в соотношении 38 . 37 : 25, тогда как реакция с *цис*-бутеном-2 приводит к двум диастереомерным тетраметилспиропентанам в равных количествах. Один из продуктов реакции с *транс*-бутеном-2 идентичен одному из продуктов реакции с *цис*-бутеном-2.

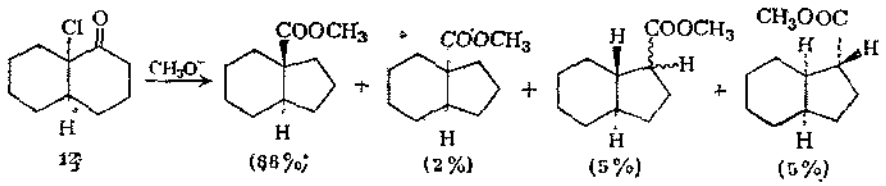
— 8.8. Обсудите сущность соотношений между стереохимией субстрата и составом продуктов реакций, показанных ниже:

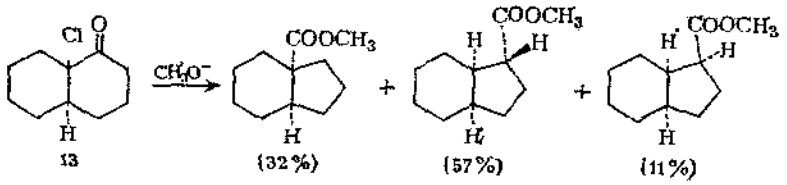




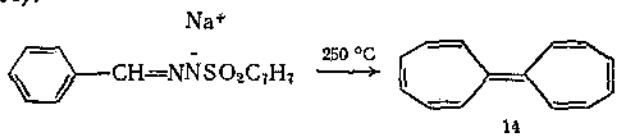
R = *трет*-бутил

— 8.9. Стереоизомерные хлордекалоны (12) и (13) образуют различные смеси продуктов при обработке метилатом натрия в диметоксиэтане. Обсудите этот результат с точки зрения существования биполярного и циклопропанового интермедиатов в перегруппировке Фаворского.



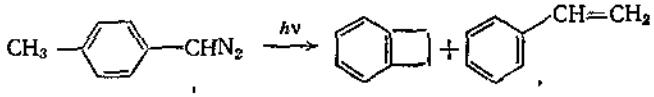


— **8.10.** Пиролиз натриевой соли *п*-толилсульфонилгидразона бензальдегида дает гептафульвален (14).

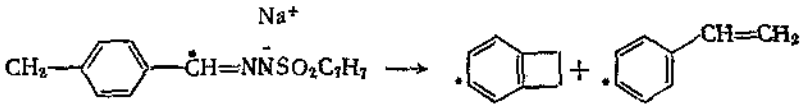


14

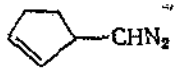
Фотолиз *м*- или *п*-толилдиазометанов приводит к смеси продуктов, содержащей стирол и бензоциклобутен:



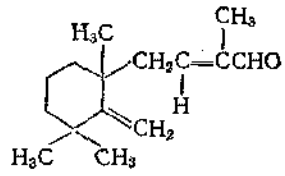
Те же продукты образуются при пиролизе *п*-толилсульфонилгидразонов *о*-, *м*- или *п*-метилбензальдегида. Предложите механизм, который мог бы объяснить эти скелетные перегруппировки. Согласуется ли какой-нибудь из предложенных Вами механизмов с результатами следующего исследования с применением изотопных меток:



— **8.11.** Какие основные продукты должны образоваться при фотолизе циклопентен-3-илдиазометана?

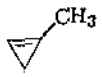


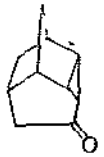
— **8.12.** Альдегид (15) был превращен в *п*-толилсульфонилгидразон и далее в соответствующую натриевую соль, которая затем была подвергнута пиролизу. Было выделено два продукта. Напишите возможные структуры продуктов пиролиза.



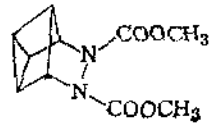
15

— **8.13.** Предложите карбеновый или карбеноидный интермедиат, который мог бы привести к образованию каждой из показанных ниже напряженных циклических структур. Приведите практический способ синтеза подходящих исходных соединений для генерирования таких интермедиатов

(а) 

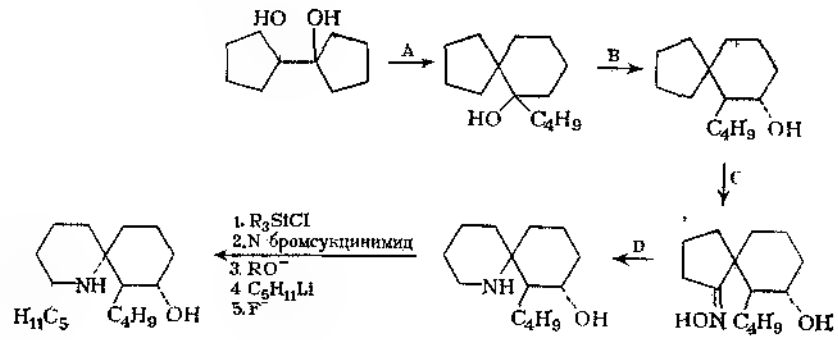
(б) 

(в)

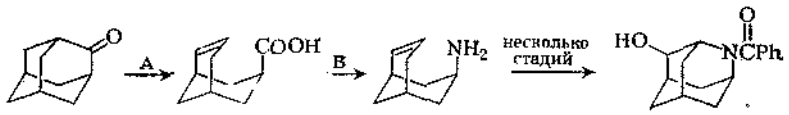
(г) 

— **8.14.** Ниже схематично представлено несколько многостадийных синтезов. Какими реагентами или цепочками реакций можно осуществить помеченные буквами стадии? Для осуществления каждого из обозначенного буквой превращения может потребоваться от одной до трех стадий.

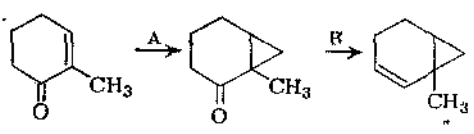
(а)



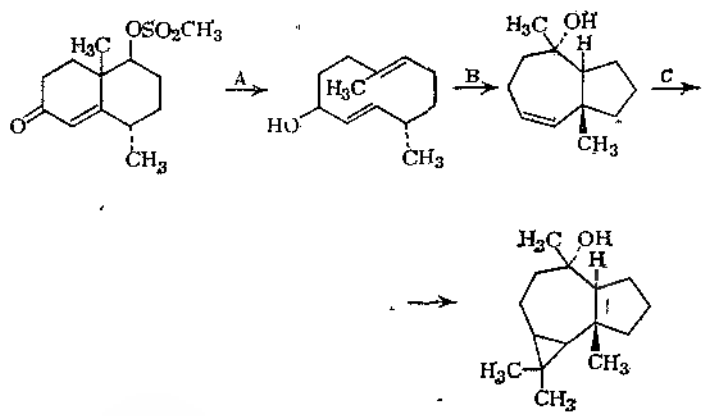
(б)



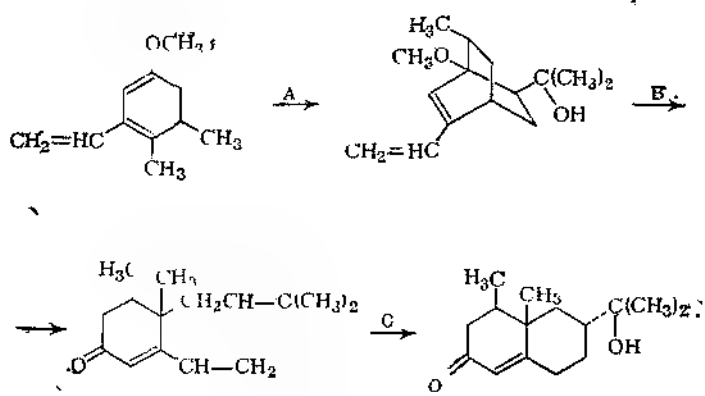
(в)



(г)

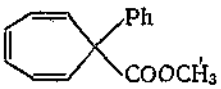


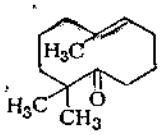
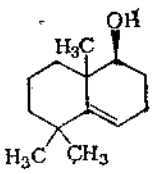
(д)

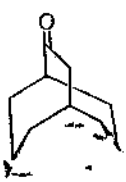
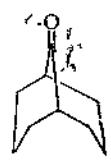


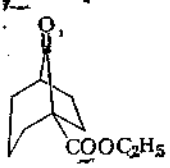
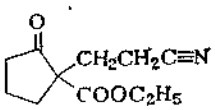
— 8.15. Удобный метод синтеза неопентилового спирта заключается в перемешивании диизобутилена (2,4,4-триметилпентена-1) с водным раствором пероксида водорода в концентрированной серной кислоте. Органический слой отделяют и перемешивают с дополнительным количеством серной кислоты. Перегонка образующегося при этом органического слоя дает неопентиловый спирт с выходом 40%. Опишите реакции, идущие при этом методе синтеза.

— 8.16. Предложите способы синтеза желаемого продукта из указанного исходного вещества и других легко доступных соединений. В некоторых случаях может потребоваться больше одной стадии.

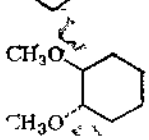
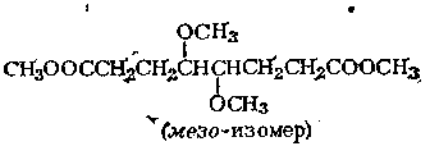
(*а*)  из бензола

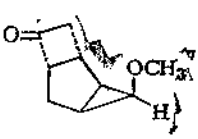
(*б*)  из 

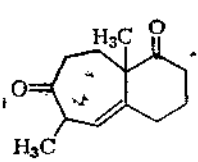
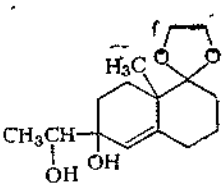
(*в*)  из 

(*г*)  из 

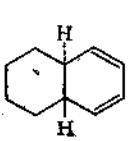
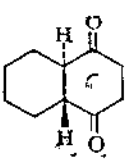
(*д*) из

(*е*)  из 
(*мезо*-изомер)

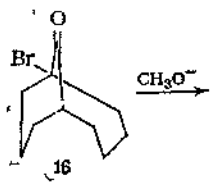
(*ж*)  из

(*з*)  из 

(*и*) $N{\equiv}C(CH_2)_7CH{=}O$ из циклооктена

(*к*)  из 

— **8.17.** Напишите структуру ожидаемого продукта перегруппировки Фаворского для соединения (16):



16

Экспериментально было обнаружено, что этот кетон в зависимости от условий реакции может перегруппировываться либо через циклопропаноновый интермедиат, либо по семибензильному механизму. Придумайте два эксперимента, которые позволили бы Вам определить, какой механизм действует в каждом наборе условий.

ГЛАВА 9

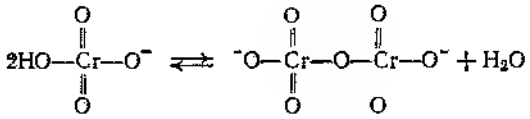
РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ

Эта глава посвящена превращениям функциональных групп в производные с более высокой степенью окисления. Для обсуждения избраны реакции, которые имеют наиболее общее значение в органическом синтезе. Материал данной главы охватывает гораздо более широкий круг различных механизмов, чем это было в большинстве предыдущих глав. Вследствие такого разнообразия механизмов данная глава построена по принципу осуществляемых в реакции превращений функциональной группы. Этот способ систематизации материала облегчает сравнение методов, пригодных для реализации данного синтетического превращения, но он имеет и нежелательное последствие — рассеяние реакций конкретного окислителя, например перманганат-иона, по нескольким разделам. В целом окислители сгруппированы в три класса: производные переходных металлов; кислород, озон и пероксиды; другие окисляющие агенты.

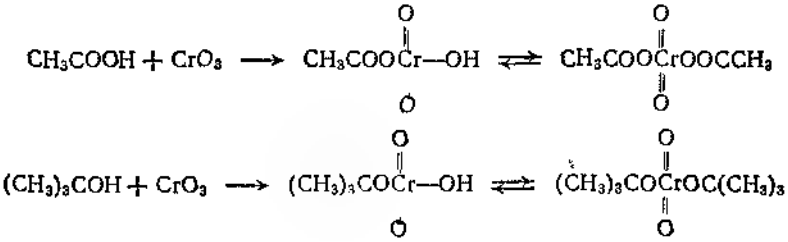
9.1. ОКИСЛЕНИЕ СПИРТОВ В АЛЬДЕГИДЫ, КЕТОНЫ И КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

9.1.1. ОКИСЛИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

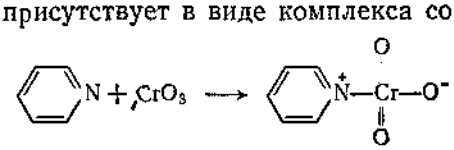
Из окислителей на основе переходных металлов, пожалуй, наиболее часто применяются соединения Cr^{IV}. Преобладающая форма Cr^{VI} в водных растворах зависит от концентрации и pH среды. Мономерный кислый хромат-ион существует в разбавленных растворах; при увеличении концентрации преобладающей формой становятся дихромат-ионы:



Степень протонирования этих ионных частиц зависит от pH среды. При растворении CrO_3 в гидроксилсодержащих органических растворителях хром существует в растворах в форме частиц, являющихся по существу эфирами хромовой кислоты [1]:



В пиридине хром присутствует в виде комплекса со связью Cr—N:



Степень окисления хрома в каждом из этих соединений равна шести, они являются мощными окислителями. Однако конкретная степень активности зависит от природы растворителя и той формы, в которой находится хром, поэтому можно достичь значительной селективности путем выбора определенного реагента и подбора условий реакции. Окислители на основе CrO_3 чаще всего вызывают превращение спиртов в соответствующие кетоны или альдегиды. Предполагают, что окисление спиртов проходит по механизму, изображенному ниже:

$$R_2CHOH + HCrO_4^- + H^+ \longrightarrow R_2CHOCrO_3H + H_2O$$

$$R_2C(H)OCrO_3H \xrightarrow{\text{медленно}} R_2C{=}O + HCrO_3^- + H^+$$

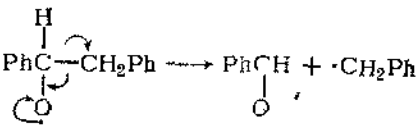
Кинетика реакции указывает также на участие дополнительного протона в образовании переходного состояния, определяющего скорость реакции. При замещении α-водорода на дейтерий наблюдается большой изотопный эффект; этот факт важен при решении проблемы идентификации стадии, лимитирующей скорость реакции [2]. Образующийся при этом четырехвалентный хром неустойчив; эти частицы способны далее участвовать в окислении. Рассматривались и другие схемы реакции, и хотя этот вопрос по-прежнему остается объектом активных исследований, предполагают, что часть субстрата окисляется через свободнорадикальный интермедиат, образующийся в результате окисления четырехвалентным хромом [3—6]:

$$R_2CHOH + H_2CrO_3 + 3H^+ \longrightarrow R_2\dot{C}OH + Cr^{3+} + 3H_2O$$

$$R_2\dot{C}OH + H_2CrO_4 \longrightarrow R_2C{=}O + HCrO_3 + H_2O$$

$$R_2CHOH + HCrO_3 + 3H^+ \longrightarrow R_2C{=}O + Cr^{3+} + 3H_2O$$

В случае субстратов, которые могут образовывать относительно стабильные радикалы путем гомолитической фрагментации в α-положении к гидроксильной функции, такой процесс конкурирует с нормальным окислением. Можно предположить, что этот процесс идет через алкоксильный радикал, образующийся при одноэлектронном окислении:



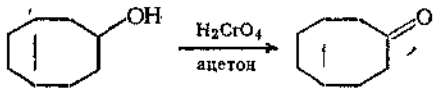
При препаративном окислении спиртов с помощью хрома(VI) используют разнообразные условия. Наиболее удобно прибавление кислого водного раствора, содержащего хромовую кислоту (известного как реактив Джонса), к ацетоновому раствору соединения, подлежащего окислению. Обычно окисление происходит довольно быстро, и переокисление можно свести к минимуму: Восстановленная соль хрома часто осаждается, ацетоновый раствор можно декантировать, что облегчает обработку. В качестве примеров применения такой методики приведены реакции 2 и 5 на схеме 9.1.

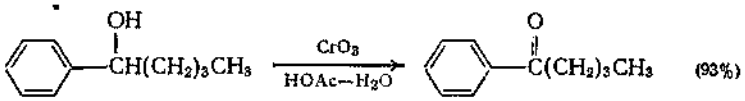
Комплекс CrO_3 с пиридином оказался полезным в тех случаях, когда в молекуле есть другие функциональные группы (особенно двойные углерод-углеродные связи), восприимчивые к окислению под действием хрома(VI) [7], или там где молекула субстрата чувствительна к кислотам. Этот реагент нашел особенно широкое применение в химии стероидов [8]. В последние годы методика окисления, основанная на использовании комплекса CrO_3 с пиридином, введенная в практику Коллинзом

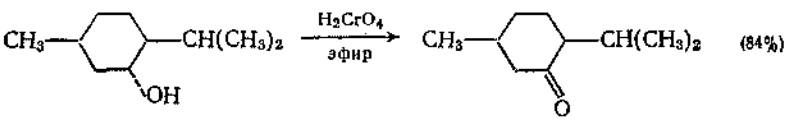
СХЕМА 9.1. ОКИСЛЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ Cr^{VI}

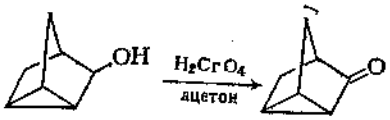
Окисление растворами хромовой кислоты

(1) [6а] $CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_2O]{H_2CrO_4} CH_3CH_2CHO$ (45–49%)

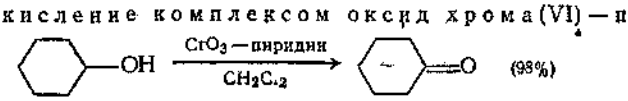
(2) [6б] 

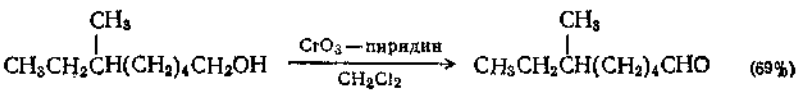
(3) [6в] 

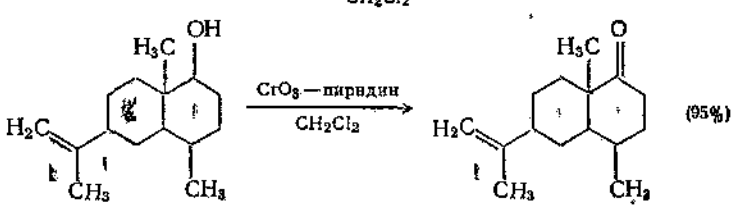
(4) [6г] 

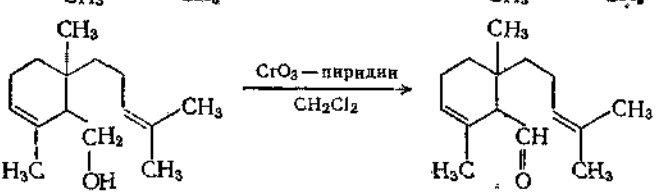
(5) [6д] 

Окисление комплексом оксид хрома(VI) — пиридин

(6) [6е] 

(7) [6ж] 

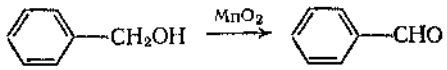
(8) [6з] 

(9) [6и] 

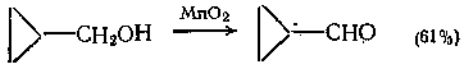
(10) [6к] $CH_3(CH_2)_5CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{CrO_3\text{—пиридин}} CH_3(CH_2)_5CHO$ (70–84%)

[9], получила довольно широкое признание. Комплекс CrO_3 — пиридин выделяют и растворяют в дихлорметане. При использовании избытка реагента окисление простых первичных и вторичных спиртов завершается полностью в течение нескольких минут с образованием соответственно альдегидов или кетонов с высокими выходами. Экспериментальную работу можно еще более упростить, если исключить из методики выделение комплекса [10]. Оксид хрома(VI) прибавляют к пиридину в дихлорметане. Последующее введение в этот раствор спирта приводит к быстрому его окислению с высокими выходами. Прекрасные результаты, полученные при использовании комплекса CrO_3 с пиридином в дихлорметане, о которых сообщалось в литературе, демонстрируют примеры 6—10 на схеме 9.1.

СХЕМА 9.2 ОКИСЛЕНИЕ СПИРТОВ ОКСИДОМ МАРГАНЦА(IV)

(1) [13а] 

(2) [13б] $PhCH\ CHCH_2OH \xrightarrow{MnO_2} PhCH{=}CHCHO$ (70%)

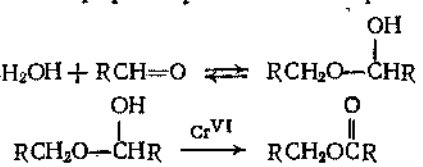
(3) [13в] 

(4) [13г] $CH_3CH_2CH(OH)C(=O)CH_2CH_3 \xrightarrow{MnO_2} CH_3CH_2C(=O)C(=O)CH_2CH_3$

(5) [13д] $CH{\equiv}C{-}C(CH_3){=}CH{-}CH{=}CH{-}CH(OH)CH_3 \xrightarrow{MnO_2}$

$\longrightarrow CH{\equiv}C{-}C(CH_3){=}CH{-}CH{=}CH{-}C(=O)CH_3$ (57%)

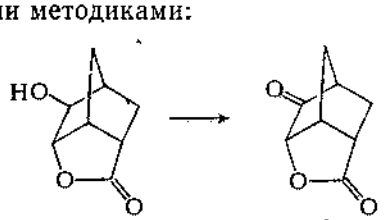
При использовании в качестве реагента комплекса CrO_3 с пиридином, по-видимому, исключается побочная реакция, которая приводит к образованию эфиров и может стать конкурирующим процессом при окислении первичных спиртов Эфиры образуются тогда, когда альдегид образует полуацеталь с непрореагировавшим спиртом [11]:



Механизм окисления полуацеталя вероятно аналогичен механизму окисления простых спиртов.

Перманганат калия редко применяется для окисления спиртов в кетоны и альдегиды. Этот реагент менее селективен, чем хром(VI); здесь серьезную проблему представляет переокисление. Однако широкое применение нашел оксид марганца(IV). Этот реагент действует предпочтительно на аллильные и бензильные гидроксильные группы и, следовательно, в известной степени обладает селективностью. Активность MnO_2 [12] зависит от способа приготовления. Оксид марганца(IV) осаждают при реакции $MnSO_4$ с $KMnO_4$ и NaOH. Активность полученного продукта зависит от степени высушивания; рекомендуется азеотропная сушка реагента бензолом [13]. Различные классы спиртов, наиболее воспримчивых к окислению под действием MnO_2, иллюстрирует схема 9.2.

Другой реагент, который пригоден для окисления спиртов до кетонов, — оксид рутения(VIII). С помощью этого реагента удалось добиться, например, успешного окисления соединения (1) в (2) [14] после ряда неудач с другими методиками:



1 2

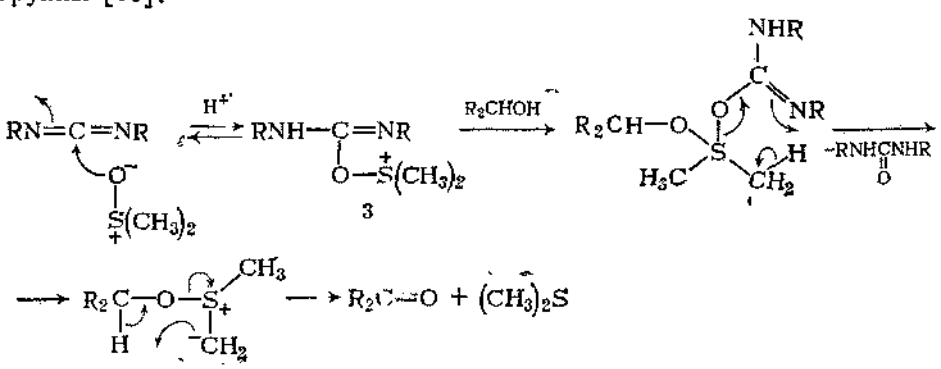
Однако это сильнодействующий окислитель, он легко атакует двойные углерод-углеродные связи [15].

9.1.2. КИСЛОРОД, ОЗОН И ПЕРОКСИДЫ

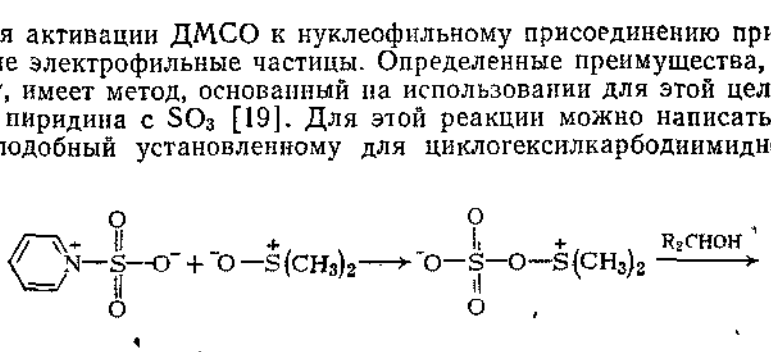
Спиртовая функциональная группа не реагирует достаточно быстро с кислородом и пероксидами. Спирты взаимодействуют с озоном, но на *этой основе не создано каких-либо ценных препаративных методов.*

9.1.3. ДРУГИЕ ОКИСЛИТЕЛИ

Разработан ряд весьма ценных методик окисления спиртов до кетонов с участием диметилсульфоксида и какой-либо электрофильной молекулы, в частности дициклогексилкарбодиимида, уксусного ангидрида или оксида серы(VI) [16]. В первоначальных работах использовали систему ДМСО — дициклогексилкарбодиимид [17]. Этот метод наиболее полезен для окисления таких молекул, которые очень чувствительны к более сильным окислителям и, следовательно, не допускают применения других методов. Механизм окисления заключается в образовании интермедиата (3) в результате нуклеофильной атаки ДМСО на карбодиимид с последующим взаимодействием образующейся частицы со спиртом. Основной движущей силой реакции служит превращение карбодиимида в мочевину с образованием амидной карбонильной группы [18]:



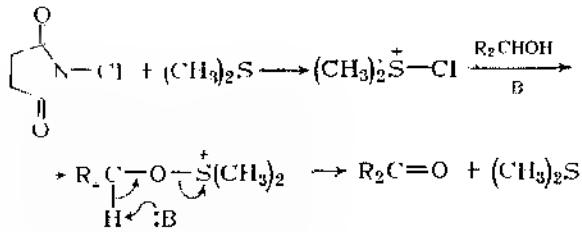
Для активации ДМСО к нуклеофильному присоединению пригодны и другие электрофильные частицы. Определенные преимущества, по-видимому, имеет метод, основанный на использовании для этой цели комплекса пиридина с SO_3 [19]. Для этой реакции можно написать механизм, подобный установленному для циклогексилкарбодиимидной системы:



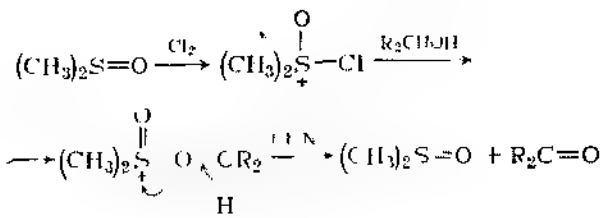
Из других реагентов, способных активировать ДМСО к нуклеофильной атаке, можно упомянуть уксусный ангидрид [20] и оксид фосфора(V) [21].

Для окисления спиртов в особенно мягких условиях можно использовать метод, механизм которого аналогичен диметилсульфоксидному. Реакцией с N-хлорсукцинимидом диметилсульфид превращают в сульфониевое производное, которое легко реагирует со спиртами с образованием алкоксисульфониевых солей того же типа, что и участвующие

в реакции с ДМСО. В присутствии слабого основания окисление завершается элиминированием диметилсульфида [22]:



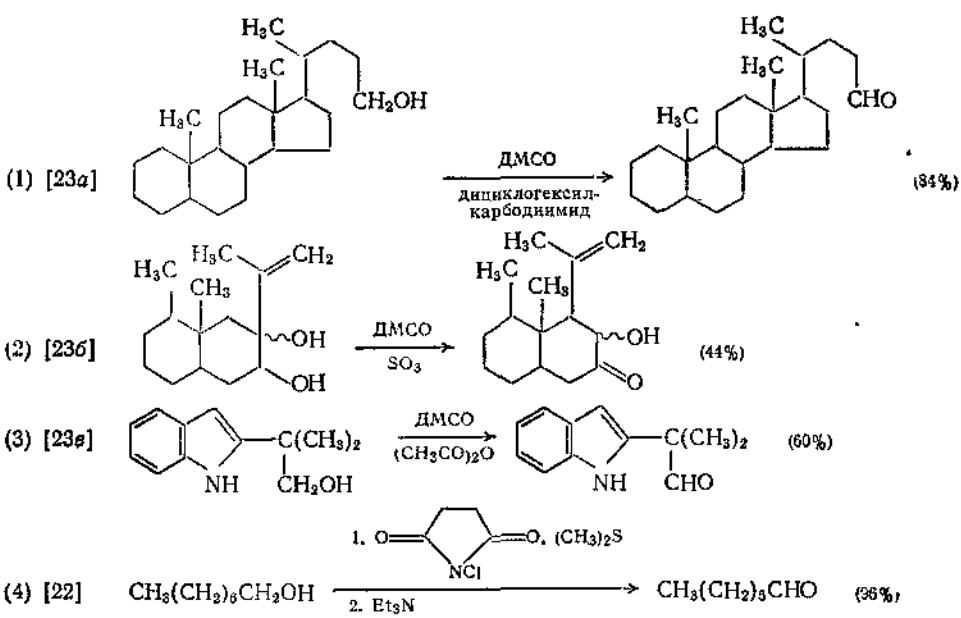
Аналогично при реакции хлора с ДМСО при низких температурах образуется аддукт, который, по-видимому, реагирует со спиртами путем замещения хлора у атома серы с образованием кетона и ДМСО [23]:



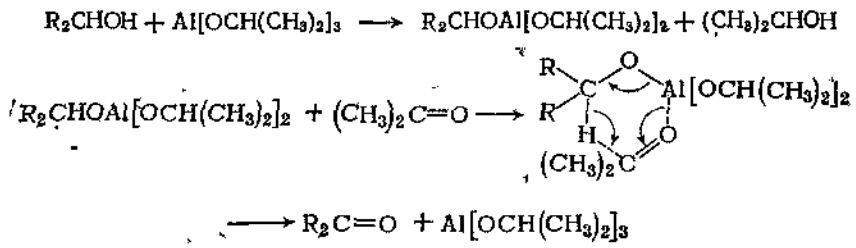
Несколько примеров окисления спиртов с помощью серусодержащих реагентов представлено на схеме 9.3.

Методы, основанные на использовании комплекса CrO_3 с пиридином или систем с ДМСО, вытеснили более старые способы окисления. Один из таких способов — *окисление по Оппенауэру* [24] — представляет собой процесс, обратный восстановлению по Меервейну — Понндорфу — Верлею (см. гл. 3). Он заключается в нагревании спирта, подлежащего окислению, с алкоголятом алюминия в присутствии карбонильного соединения, которое действует как акцептор водорода. Реак-

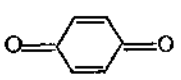
СХЕМА 9.3. ОКИСЛЕНИЕ СПИРТОВ СЕРУСОДЕРЖАЩИМИ РЕАГЕНТАМИ



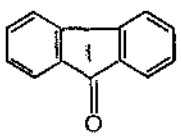
ция является равновесным процессом и протекает через циклическое переходное состояние:



Равновесие можно сдвинуть в желательном направлении выбором карбонильного соединения, являющегося сильным акцептором водорода. Для этой цели используют хинон или флуоренон.

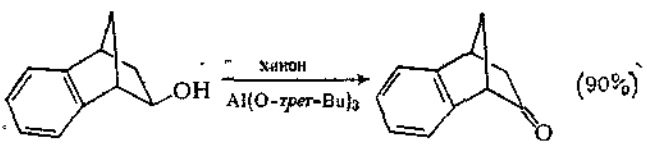


хинон



флуоренон

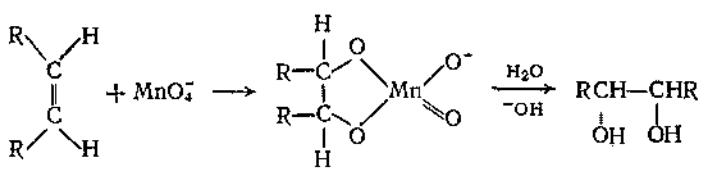
При использовании избытка акцептора гидрид-ионов предпочтительным станет полное окисление реагента. Так как реакция идет в отсутствие кислот, она может оказаться полезной для веществ, которым противопоказана кислая среда или присутствие ионов переходных металлов, например [25]:



9.2. ПРИСОЕДИНЕНИЕ КИСЛОРОДА ПО ДВОЙНОЙ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

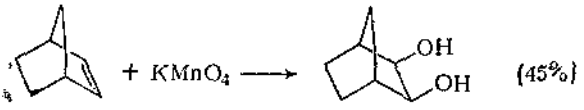
9.2.1. ОКИСЛИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Среди переходных металлов в высоких степенях окисления наиболее эффективными реагентами для присоединения атомов кислорода по двойной связи являются перманганат-ион и оксид осмия(VIII). Мягкие условия реакции с перманганатом калия дают возможность превращения олефинов в гликоли с относительно высокими выходами. Однако этот окислитель может далее окислять гликоль до кетола или расщеплять олефин с образованием карбоновых кислот, поэтому для эффективного окисления важно тщательно контролировать условия реакции. Интермедиатом в этих процессах является циклический эфир марганцовой кислоты:

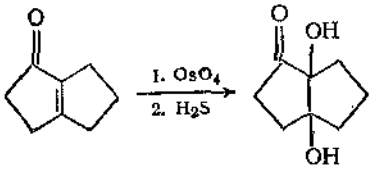


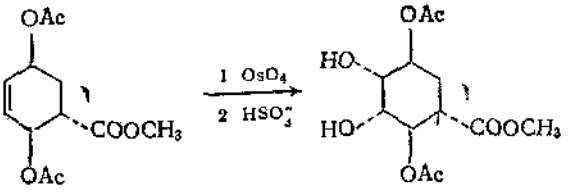
Принимая во внимание циклическую природу этого интермедиата, следует ожидать, что должны образовываться *цис*-гликоли, и, разумеется, так это и происходит. Другой реагент для *цис*-дигидроксилирования

СХЕМА 9.4. РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП ПО ДВОЙНОЙ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

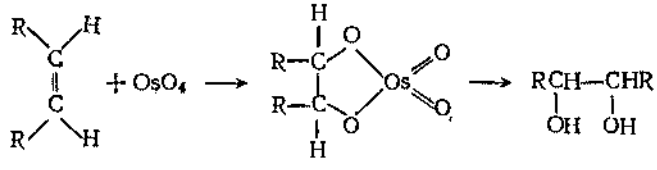
(1) [25а]  (45%)

(2) [25б] $CH_2{=}CHCH(OC_2H_5)_2 + KMnO_4 \longrightarrow HOCH_2CHCH(OC_2H_5)_2$ (67%)

(3) [25в]  (90%)

(4) [25г]  (56%)

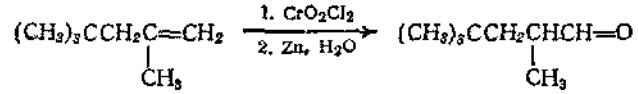
олефиновой связи — OsO_4 — обладает тем достоинством, что возможность переокисления в этом случае сведена к минимуму. Однако он имеет и недостатки, так как относится к дорогостоящим и токсичным препаратам. В этом случае также образуется циклический интермедиат, который можно выделить:



Гликоль освобождают из циклического эфира действием сероводорода или бисульфит-иона. Некоторые примеры реакций *цис*-гидроксилирования олефинов даны на схеме 9.4.

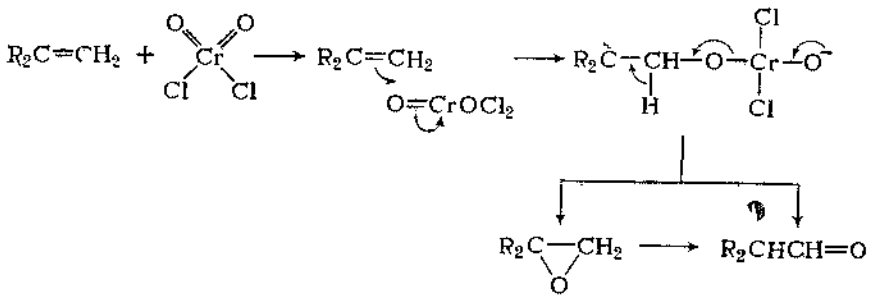
При использовании реагентов на основе хрома(VI) также образуются различные вещества, возникающие путем присоединения кислорода по двойной связи. Часто встречающимися продуктами реакции являются эпоксиды и кетолы, но эти реакции редко идут достаточно однозначно, чтобы их можно было использовать для синтеза [26].

С помощью хлористого хромила — летучей жидкости, содержащей хром в формальной степени окисления VI, можно присоединять кислород к олефинам с концевой двойной связью с образованием альдегидов [27], например [28]:

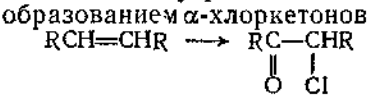


Был предложен механизм реакции, включающий электрофильную атаку по двойной углерод-углеродной связи, в результате которой образуется, вероятно, частица со свойствами карбениевого иона [29]. Возможно,

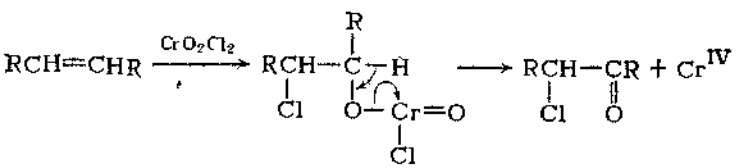
что промежуточно образуются эпоксиды, которые далее перегруппировываются в карбонильные соединения:



Олефины с двойной связью внутри цепи взаимодействуют с хлористым хромилом с образованием α-хлоркетонов [30]:



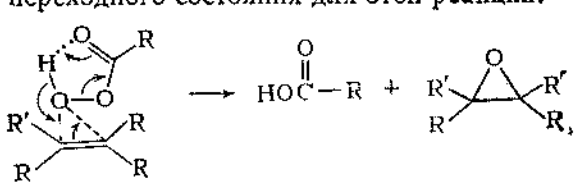
Эту реакцию можно сформулировать как результат присоединения хлористого хромила к олефину с последующим разложением эфира хромовой кислоты, которое осуществляется так же, как и в других реакциях окисления с помощью хрома (VI).



9.2.2. ПОЛУЧЕНИЕ ЭПОКСИДОВ ДЕЙСТВИЕМ ПЕРОКСИДНЫХ РЕАГЕНТОВ НА ОЛЕФИНЫ

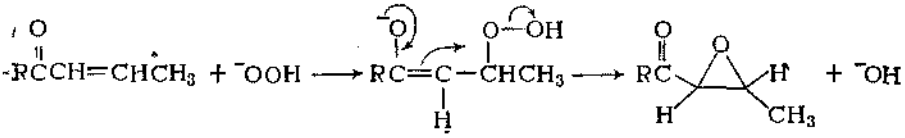
Наиболее широко из реакций этого типа используют превращение олефинов в эпоксиды [31]. В большинстве случаев для окисления применяют одну из надкарбоновых кислот (перкислот). Наиболее популярный реагент *м*-хлорнадбензойная кислота – довольно устойчивое твердое вещество, которое легко синтезируется [32]. Часто применяют также надуксусную, надбензойную, трифторнадуксусную и другие кислоты.

Показано, что в процессе эпоксидирования не участвуют ионные интермедиаты. Скорости реакций не связаны непосредственно с полярностью растворителя [33]. В соответствии с этим наблюдается *син*-присоединение с сохранением стереохимии заместителей исходного олефина. Поэтому реакцию обычно рассматривают как синхронный процесс. Ниже приведена в качестве иллюстрации наиболее удовлетворительная схема переходного состояния для этой реакции:

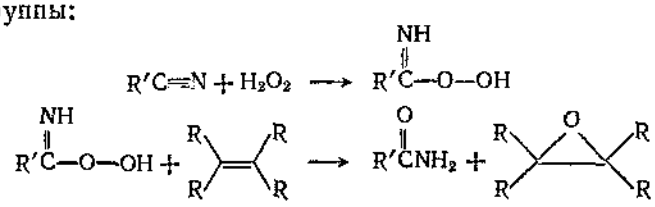


Установлены определенные соотношения между структурой и реакционной способностью, в частности увеличение активности олефина при введении электронодонорных алкильных заместителей; бо́льшая активность надкислот с электроноакцепторными заместителями по сравнению с простыми алифатическими надкислотами. Такой порядок изменения актив-

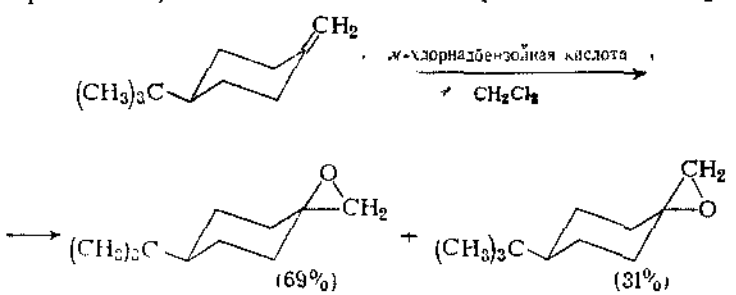
ности свидетельствует о том, что надкислоты действуют при окислении как электрофильные частицы. Однако переходное состояние не может быть очень полярным, так как для реакции характерна удивительно низкая чувствительность к эффектам заместителей. Значение ρ для окисления *транс*-стильбена надбензойными кислотами составляет примерно —0,8 [34]. Олефины с двойной связью, сопряженной с карбонильной группой или другим сильно акцепторным заместителем, очень мало активны, и для их успешного окисления необходимы надкислоты с очень сильным окисляющим действием, например трифторнадуксусная кислота [35]. Такие соединения эпоксидируются также под действием гидропероксидов щелочных металлов. В этом случае действует совершенно другой механизм; реакция начинается с сопряженного нуклеофильного *присоединения гидропероксидного аниона* [36]:



Существует эффективный метод эпоксидирования, позволяющий полностью избежать кислой реакционной среды: он заключается во взаимодействии олефина с нитрилом и пероксидом водорода [37]. Нитрил реагирует с пероксидом водорода с образованием надимидокислоты, которая эпоксидирует олефины, вероятно, по механизму, подобному *предложенному для кислот. Движущей силой этой реакции* в значительной мере является также образование стабильной амидной карбонильной группы:



Стереохимия эпоксидирования надкислотами хорошо изучена. Атака и присоединение кислорода осуществляются предпочтительно с пространственно менее затрудненной стороны молекулы. Например, в случае норборнена *экзо*- и *эндо*-изомеры образуются в соотношении 96 : 4 [38]. В обзоре Шверна [31] можно найти другие примеры, в которых прослеживается эта же общая тенденция. В тех молекулах, где два потенциально возможных направления подхода реагента не слишком *различаются, следует ожидать образования смеси продуктов.* Например, в случае пространственно незатрудненной двойной связи, *экзо*-циклической относительно шестичленного кольца, эпоксиды образуются за счет как экваториального, так и аксиального направлений атаки [39]:



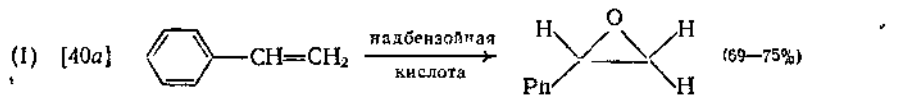
Исключения из правила предпочтительного присоединения с наименее пространственно затрудненной стороны возникают тогда, когда в молекуле присутствуют полярные заместители, особенно гидроксильные

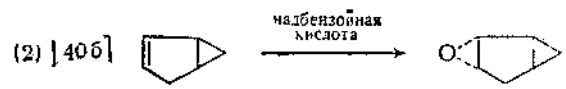
группы. Очевидно, гидроксильная группа координируется с атакующим реагентом, в результате чего присоединение осуществляется с той стороны молекулы, которая занята полярным заместителем [40]:

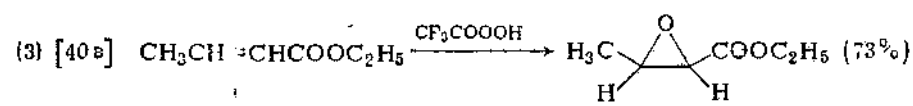
Характерные примеры реакций эпоксидирования даны на схеме 9.5.

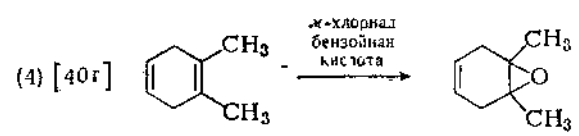
СХЕМА 9.5. ЭПОКСИДИРОВАНИЕ АЛКЕНОВ

Окисление алкенов надкислотами

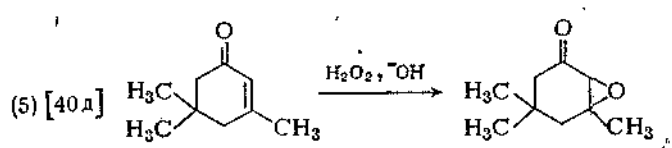


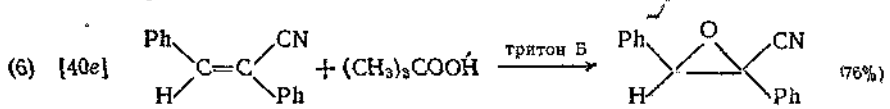


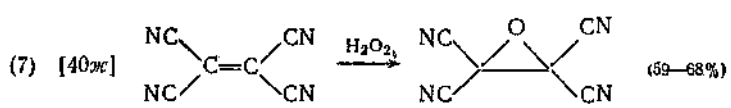


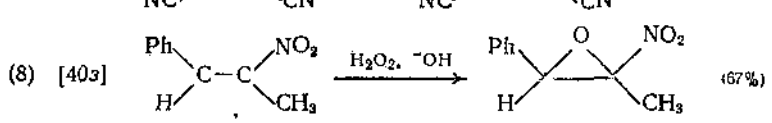


Эпоксидирование электрофильных алкенов

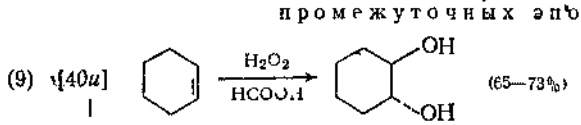


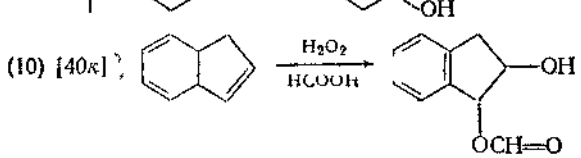


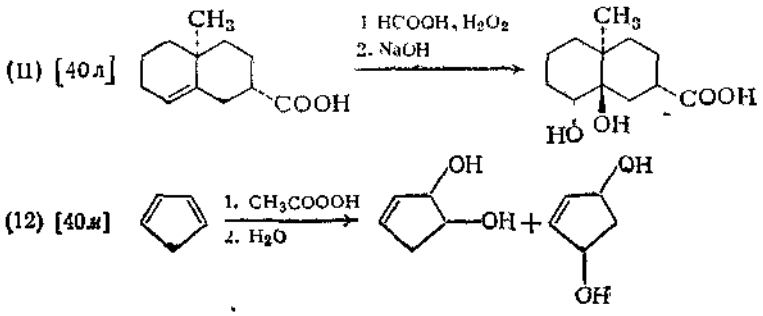




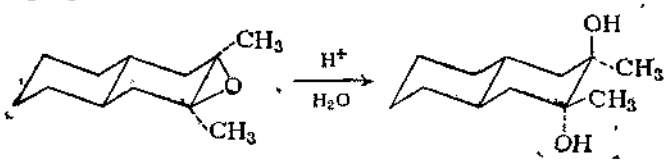
Окисление с последующим сольволизом промежуточных эпоксидов



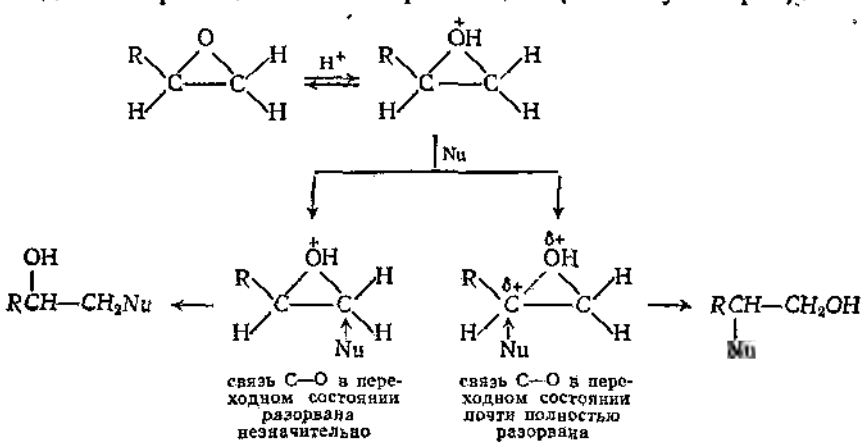




В синтезах за эпоксидированием часто следует сольволитическое или нуклеофильное раскрытие кольца. В кислой водной среде эпоксиды раскрываются с образованием диолов; процесс идет как *анти*-присоединение. В циклических системах раскрытие цикла приводит к диаксиальному диолу [41]:



Катализуемое основаниями нуклеофильное раскрытие эпоксидного цикла обычно происходит путем разрыва связи с менее замещенным атомом углерода, так как это положение наиболее доступно для нуклеофильной атаки [42]. Более сложная ситуация складывается в катализуемых кислотами реакциях. Протонирование кислорода ослабляет связь C—O, облегчая ее разрыв слабыми нуклеофилами. Если связь C—O в переходном состоянии в значительной мере сохраняется, то нуклеофил будет присоединяться к менее замещенному положению по тем же стерическим причинам, что и в случае нуклеофильного раскрытия кольца. Если же при достижении переходного состояния разрыв связи C—O оказывается почти полным, то вследствие большей способности более замещенного атома углерода к делокализации возникающего положительного заряда наблюдается противоположная ориентация (Nu — нуклеофил):

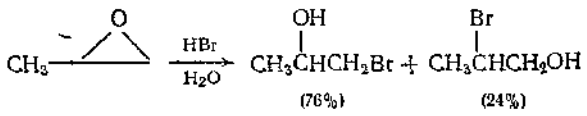


При взаимодействии простых алифатических эпоксидов, например пропиленоксида, с галогеноводородами преобладающим направлением реакции является присоединение галогена к менее замещенному первичному атому углерода [43]. Наличие заместителей, которые способны

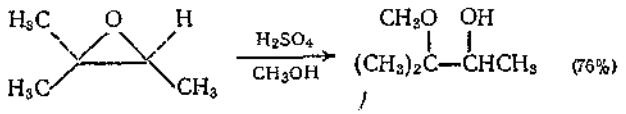
СХЕМА 9.6. РАСКРЫТИЕ ЭПОКСИДНЫХ КОЛЕЦ

Реакции электрофильного и катализуемого кислотами раскрытия колец

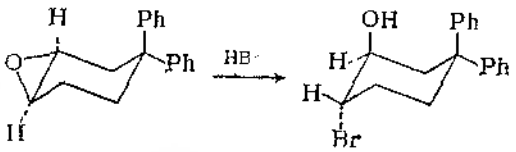
(1) [44а]



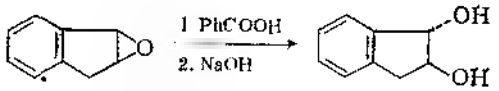
(2) [44б]



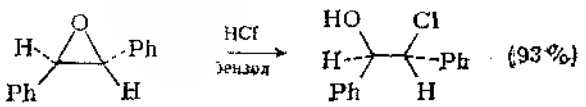
(3) [44в]



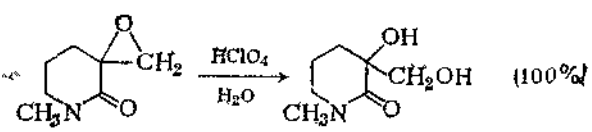
(4) [44г]



(5) [44д]

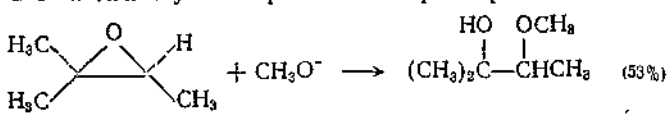


(6) [44е]

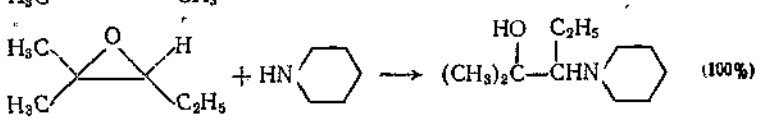


Реакции нуклеофильного раскрытия колец

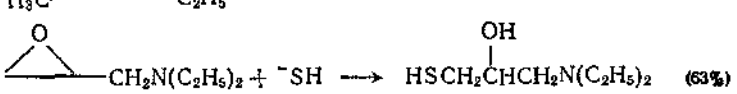
(7) [44б]



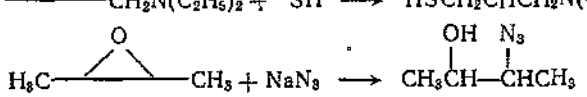
(8) [44ж]



(9) [44з]



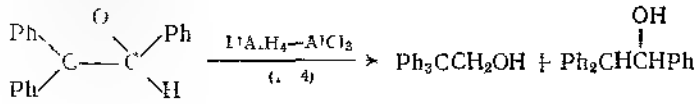
(10) [44и]



к дополнительной стабилизации промежуточно образующегося карбениевого иона, приводит к обращению направления присоединения [44]. Несколько примеров реакций раскрытия эпоксидного кольца, как нуклеофильного, так и катализуемого кислотами, показано на схеме 9.6.

Эпоксиды можно восстанавливать до спиртов. Восстановление алюмогидридом лития идет как нуклеофильная атака, и поэтому гидрид присоединяется к менее замещенному атому углерода. Триэтилборогидрид лития более активен, чем $LiAlH_4$, и служит превосходным реагентом для восстановления эпоксидов, восстановление которых другими мето-

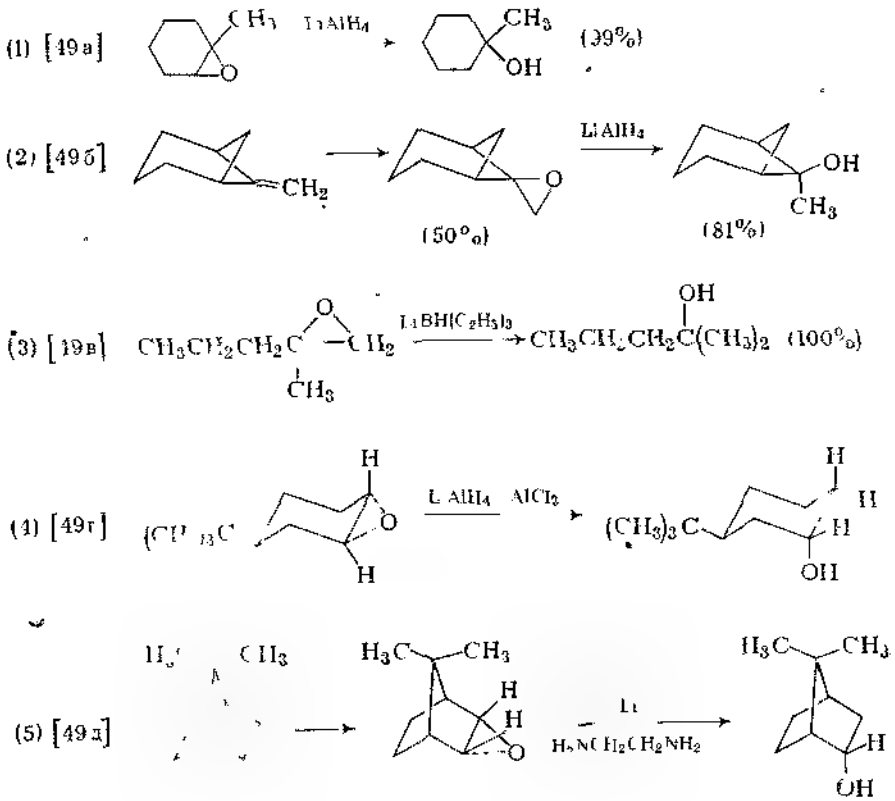
дами затруднено [45]. Множество работ выполнено по восстановлению эпоксидов частицами, образующимися в реакции хлорида алюминия с алюмогидридом лития [46]. В качестве активных реагентов в этих реакциях выступают алан (AlH_3) и хлораланы. Эти частицы в значительной мере обладают свойствами льюисовых кислот, и поэтому гидрид часто присоединяется к более замещенному атому углерода в эпоксиде. В некоторых случаях происходит миграция заместителей, которая осуществляется, вероятно, на стадии карбениевого иона, возникающего при электрофильном раскрытии эпоксидного кольца.



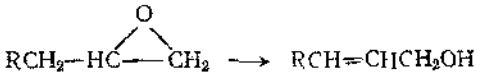
Диборан в тетрагидрофуране также восстанавливает эпоксиды, хотя и с низкими выходами; при этом за счет реакций, обусловленных электрофильным характером диборана, образуются другие продукты [47]. В присутствии BH_4^- восстановление бораном проходит с лучшим выходом, но и в этом случае диборан сохраняет свою электрофильную функцию, так как преобладает продукт, образующийся в результате присоединения гидрида к более замещенному атому углерода [48]. При использовании растворов металлов (особенно лития) в этилендиамине, спирты получаются из эпоксидов с препаративно приемлемыми выходами [49].

На схеме 9.7 представлено несколько примеров синтеза спиртов восстановлением эпоксидов. В сочетании с эпоксидированием эти методы позволяют превращать алкены в спирты.

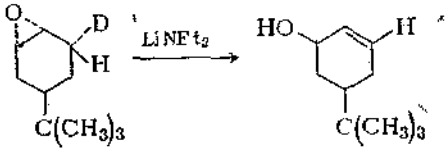
СХЕМА 9.7. ПОЛУЧЕНИЕ СПИРТОВ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ ЭПОКСИДОВ



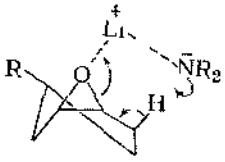
Катализуемое основаниями раскрытие эпоксидных колец лежит в основе метода синтеза аллильных спиртов:



Реакция, вероятно, заключается в синхронном отщеплении протона и раскрытии цикла, для ее промотирования необходимы сильные основания, например литиевые соли диалкиламинов. Стереохимия раскрытия цикла изучалась при помощи введения дейтериевых меток. Показано, что при этом селективно удаляется протон, *цис*-расположенный относительно эпоксидного кольца [50].



Реакция идет через переходное состояние (4), которое и определяет стереохимию превращения:



4

Предпочтительность такого переходного состояния может быть связана с образованием ионных пар, которое требует тесной ассоциации амидного аниона и катиона лития. Если литий координирован также и с эпоксидным кислородом, то должно происходить *син*-элиминирование. В реакциях некоторых других эпоксидов с этим механизмом конкурирует механизм, включающий образование карбеноидных частиц за счет α элиминирования [51, 52]:

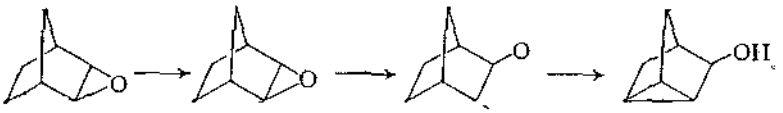
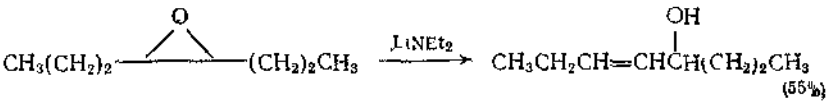
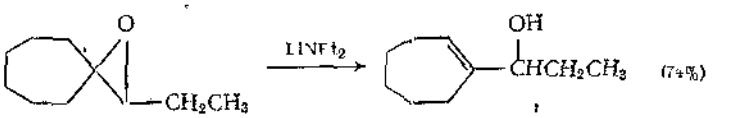
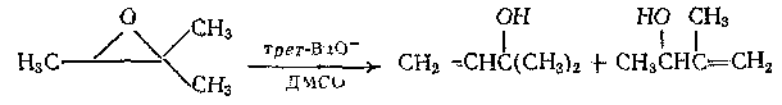


СХЕМА 9.8. КАТАЛИЗУЕМОЕ ОСНОВАНИЯМИ РАСКРЫТИЕ ЭПОКСИДНЫХ КОЛЕЦ

(1) [52*а*] 

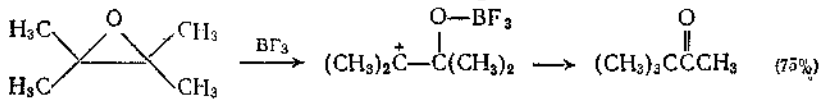
(2) [52*б*]

(3) [52*в*] 

(4) [52*г*] 

Некоторые примеры реакций расщепления эпоксидных колец, катализуемых основаниями, приведены на схеме 9.8.

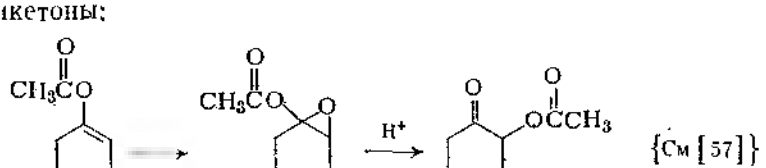
С помощью сильных льюисовых кислот эпоксиды можно изомеризовать в карбонильные соединения [53]. Наиболее широко в этой роли исследовался трехфтористый бор:

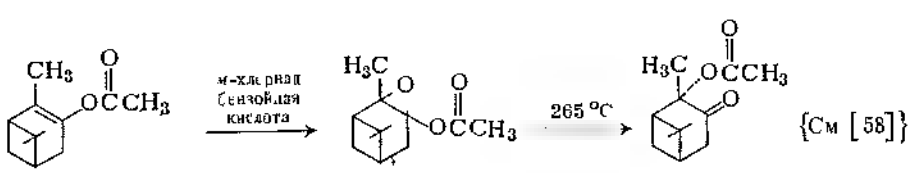


По-видимому, в реакции участвуют карбениевые ионы; структура и стереохимия продукта определяются конформационными факторами, которые управляют миграцией заместителя, сопровождающей образование карбениевого иона. Перхлорат лития также катализует раскрытие цикла и последующую перегруппировку образующегося карбениевого иона в карбонильное соединение [54]. Олефины можно окислять непосредственно до карбонильного соединения, если использовать в реакции совместно надтрифторуксусную кислоту и трехфтористый бор [55]. При этом происходит миграция заместителей, и образования определенного продукта с высоким выходом можно ожидать только тогда, когда либо олефин симметричен (как, например, в случае 2,3-диметилбутена), либо структурные особенности молекулы олефина делают предпочтительной миграцию только одного определенного заместителя.

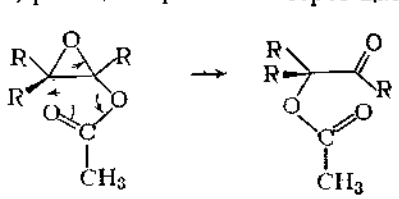
При наличии галогена или кислородсодержащего заместителя при двойной связи олефины также эпоксидируются. Образующиеся при этом активные эпоксиды служат интермедиатами в некоторых синтетически полезных превращениях. Так, из винилхлоридов можно получить хлорэпоксиды, перегруппировка которых приводит к α-галогенкетонам [56]:

Ацетаты енолов образуют эпоксиды, которые перегруппировываются в α-ацетоксикетоны:





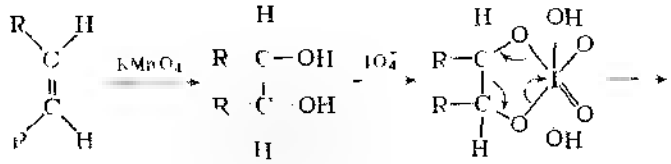
Стереохимия перегруппировки ацетоксиэпоксидов характеризуется инверсией конфигурации атома углерода, к которому мигрирует ацетоксигруппа [59]. Вероятно, реакция протекает через циклическое переходное состояние:



9.3. РАСЩЕПЛЕНИЕ ДВОЙНЫХ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫХ СВЯЗЕЙ

9.3.1. ОКИСЛИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Наиболее селективные методы расщепления органических молекул по двойной углерод-углеродной связи основаны на процессах, в которых промежуточно образуются гликоли. Окисление алкенов до гликолей уже обсуждалось в разд. 9.2. Расщепление олефинов можно провести в одну стадию в мягких условиях, если использовать раствор периодат-ионов с каталитическими количествами перманганата [60]. Перманганат осуществляет гидроксилирование олефина, образующийся при этом гликоль расщепляется далее в реакции с периодатом. Предполагают, что периодатное окисление проходит через циклический интермедиат:

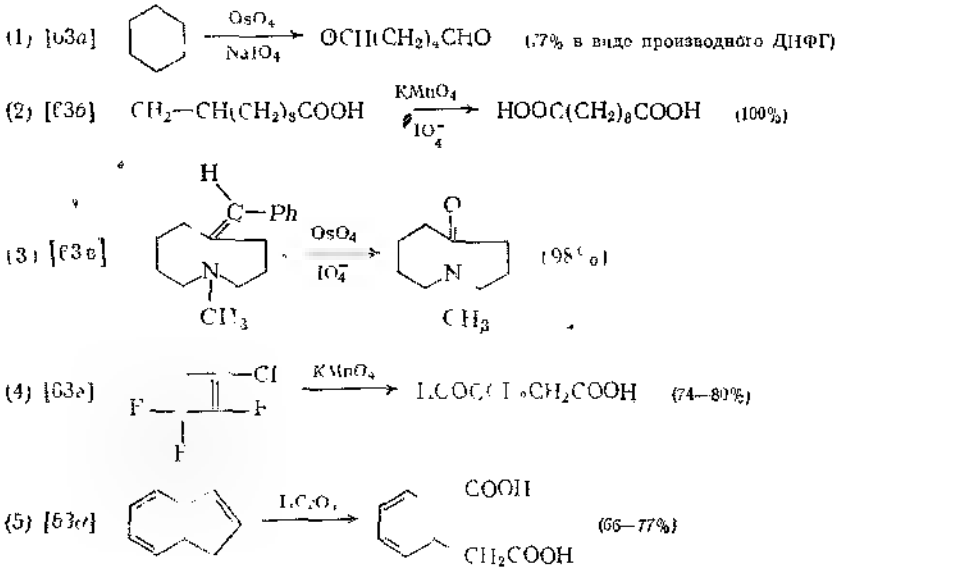


$$\longrightarrow 2RCH{=}O + IO_3^- + H_2O$$

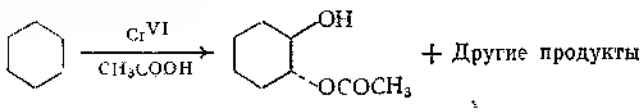
Перманганат непрерывно регенерируется за счет окислительного действия периодата. Эта реакция используется для определения строения молекул, а также в синтетических целях. Расщепление алкенов можно также проводить достаточно однозначно, используя смесь оксида осмия(VIII) и периодата натрия [61, 62]. Сообщалось также и об успешном окислительном расщеплении двойных связей с помощью оксида рутения(VIII) и периодата натрия [63]. Примеры подобных реакций приведены на схеме 9.9.

В реакции Cr^{VI} с алкенами образуются продукты как аллильной атаки (см. разд. 9.6), так и присоединения кислорода по двойной связи. Тенденция к образованию смеси продуктов снижает препаративное значение этой реакции. Окисление, по меньшей мере частично, идет через

СХЕМА 9.9. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ АЛКЕНОВ



соответствующий эпоксид. Доказательства этого были получены в экспериментах, проводимых в присутствии улавливающих агентов; при этом были выделены продукты, ведущие свое происхождение от эпоксидов [64]. Например, известно, что сольволиз циклогексеноксида в уксусной кислоте приводит к *цис*- и *транс*-ацетоксициклогексанолам и небольшому количеству циклопентанкарбальдегида. Эти же продукты были выделены и при окислении циклогексена хромовой кислотой в сравнимых условиях [65].



Несмотря на сложность выяснения механизма реакции, такое окисление может быть полезным при синтезе дикарбоновых кислот, так как промежуточно образующиеся продукты подвержены дальнейшему окислению. Очевидно, что этот метод нельзя применять, если в молекуле есть другие чувствительные к окислению группировки.

9.3.2. ОЗОНОЛИЗ

Реакция олефинов с озоном является важным методом расщепления молекул по двойным углерод-углеродным связям [66]. В течение нескольких десятилетий эта реакция служила инструментом деструкции, время от времени она находит применение и в синтезе. В последние годы при исследовании тех довольно неустойчивых частиц, которые образуются в качестве интермедиатов в процессе озонолиза, нашли применение низкотемпературные и спектроскопические методы. В результате этих исследований ранние представления о механизме были поставлены на более прочную базу и позволили выяснить многие дополнительные детали механизма реакции.

На схеме 9.10 даны в обобщенном виде реакции, которые, как полагают, идут при озонолизе. Предполагают, что на первой стадии озонолиза образуется циклический аддукт состава 1 : 1, содержащий трехчленное кольцо. Эти интермедиаты очень нестабильны и прямых доказательств их существования нет. Предполагают, что эти частицы перегруппировываются в другие, содержащие четырехчленное кольцо, как это показано на схеме 9.10 [67]. Этот аддукт, иногда называемый «мольозонидом», также весьма нестабилен и его можно обнаружить только при проведении реакции в растворителях, с которыми он быстро реагирует (в частности, альдегиды и кетоны). Следующий интермедиат, 1,2,3-триоксолан, или «первичный озонид», — самый первый интермедиат, который был охарактеризован спектрально [68—70]. Этот аддукт разлагается, приводя к конечному продукту озонолиза — озониду, или 1,2,4-триоксолану, и другим продуктам пероксидного характера [71, 72]. Общее признание получило представление о том, что основной вклад в процесс образования озонида обычно вносит механизм расщепления — рекомбинации. Имеются многократно воспроизводившиеся наблюдения о зависимости соотношения стереоизомерных озонидов от конфигурации исходного олефина (см., например, [73]). Такой результат можно согласовать с механизмом расщепления — рекомбинации, если предположить, что биполярные интермедиаты могут существовать в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров, не переходящих друг в друга:

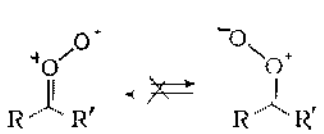
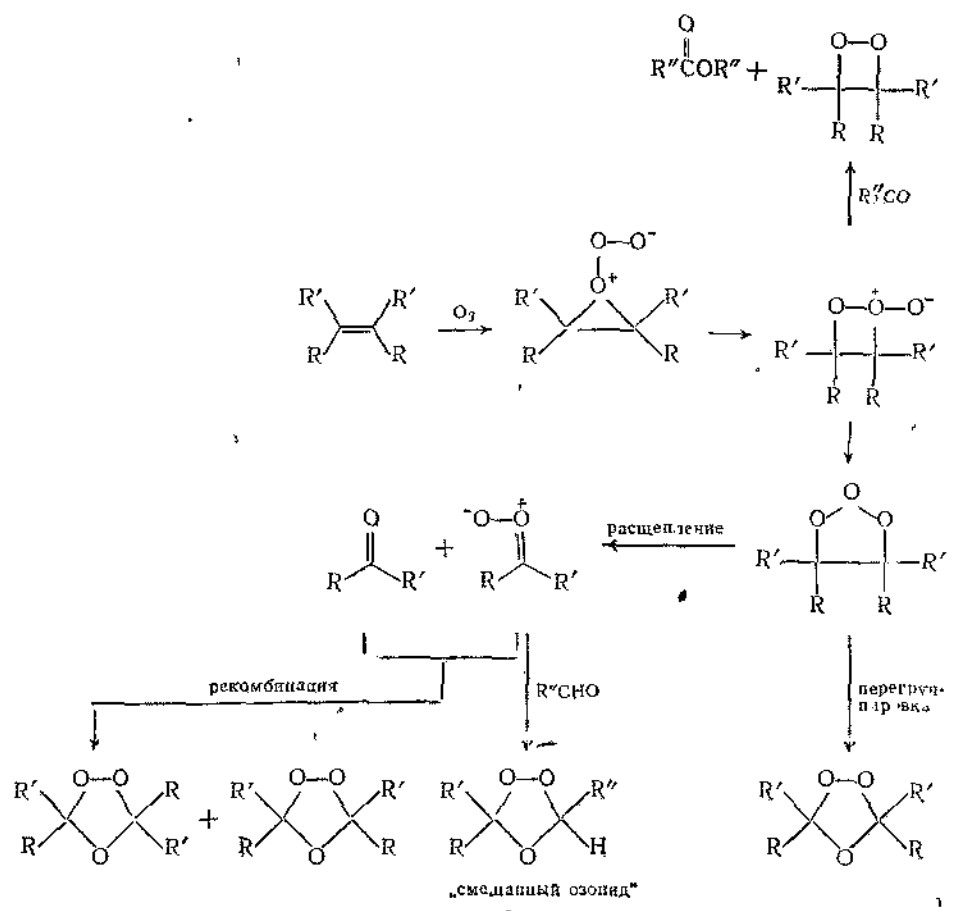
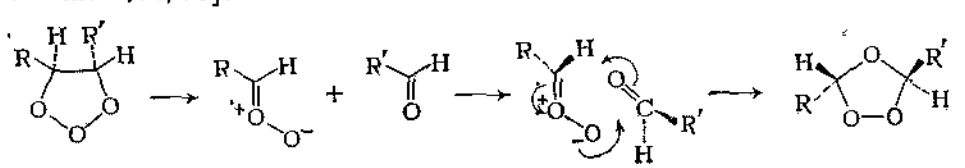


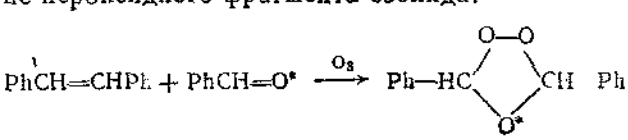
СХЕМА 9.10. ОБОБЩЕННЫЙ МЕХАНИЗМ ОЗОНОЛИЗА



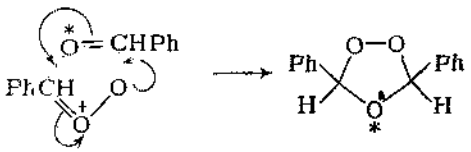
Зависимость стереохимии озонидов от геометрии олефина может объясняться тогда стереоселективностью на стадиях как образования осколков, так и их рекомбинации. В литературе можно найти детальное объяснение наблюдаемой стереоселективности с позиций конформационного анализа [74, 75].



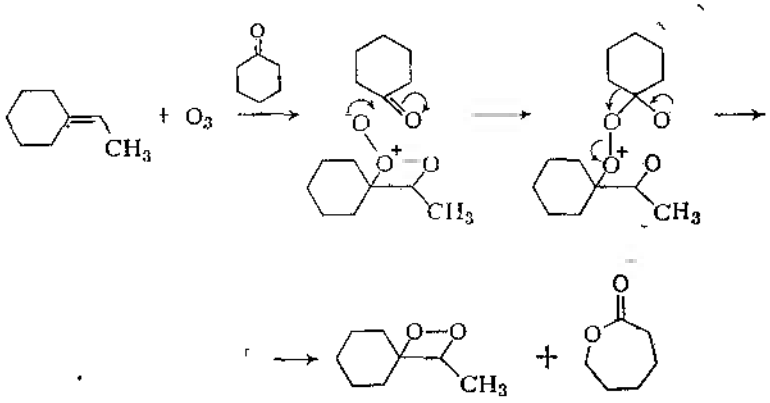
Если до полного образования озонида в реакционной смеси в ощутимых концентрациях присутствует карбонильное соединение, то образуются «смешанные озониды». Это происходит за счет того, что введенное карбонильное соединение улавливает биполярный ион, образующийся на стадии расщепления. При озонолизе *цис*-стильбена в присутствии бензальдегида, меченного изотопом ^{18}O, метка входит в состав эфирного, а не пероксидного фрагмента озонида:



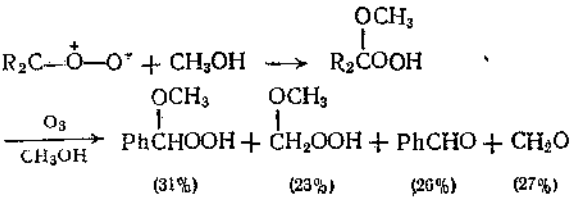
Этот результат согласуется с образованием «смешанного озонида» по механизму расщепления рекомбинации [76]:



Реакцию озонолиза можно модифицировать с помощью молекул реакционноспособного растворителя. Уже отмечалось, что при проведении озонолиза с использованием в качестве растворителей определенных карбонильных соединений нормальный ход реакции нарушается. В этих условиях образуются диоксетаны [67, 71]. Ниже показан механизм, *предложенный для этого процесса:*



Если при озонолизе в качестве растворителей используют спирты, то биполярный интермедиат, образующийся на стадии расщепления, улавливается в форме α-гидроксипероксидного простого эфира [77]. Тем самым предотвращается дальнейшая рекомбинация и в этих условиях можно выделить карбонильные соединения, образующиеся на стадии расщепления:



Несмотря на сложный механизм реакции озонолиза она лежит в основе метода расщепления двойных углерод углеродных связей с высокими выходами. Степени окисления реально выделяемых продуктов реакции зависят от условий, используемых при обработке реакционной смеси. Если же желательно получить карбонильные соединения, то озонолиз полезно проводить в метаноле, в результате чего образуются α метоксиалкилгидропероксиды. Далее реакционную смесь обрабатывают диметилсульфидом, который восстанавливает гидропероксиды, что дает возможность выделять карбонильные соединения с хорошими выходами [78].

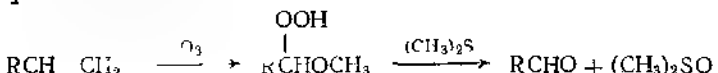
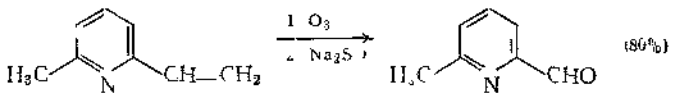


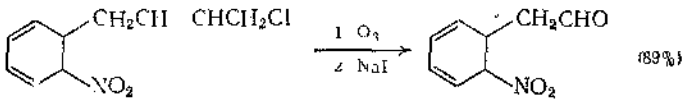
СХЕМА 9.11. РЕАКЦИИ ОЗОНОЛИЗА

С последующим восстановлением

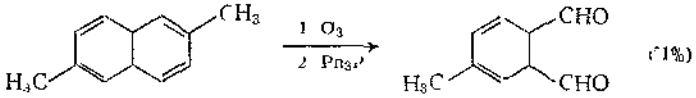
(1) [84*a*]



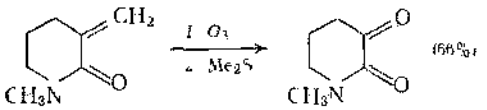
(2) [84*б*]



(3) [84*в*]

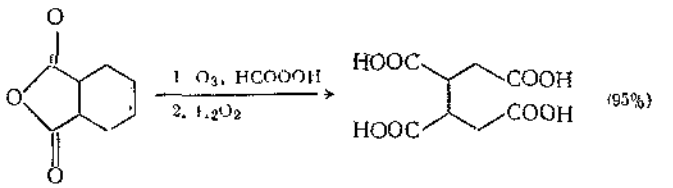


(4) [84*г*]

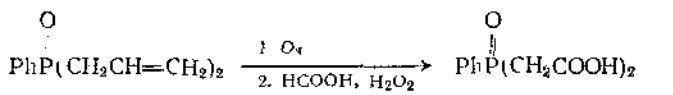


С последующим окислением

(5) [84*д*]



(6) [84*е*]



Эта методика предотвращает окисление карбонильных соединений, особенно альдегидов, пероксидами, образующимися в результате озонолиза. Для той же цели использовали и другие восстановители, например трифенилфосфин [79], триметилфосфит [80], трис(диметиламино)фосфин [81], сульфит натрия [82] и цинк [83]. Примеры некоторых других восстановителей, которые применялись для этих целей, можно найти в обзоре [66*а*].

Если желательно получить спирты, соответствующие карбонильным продуктам расщепления, то реакционную смесь можно восстановить одним из гидридных восстановителей [84]. Из альдегидов с хорошими выходами образуются карбоновые кислоты, если после озонолиза реакционную смесь обрабатывать в присутствии избытка пероксида водорода для полного окисления альдегидных групп [83].

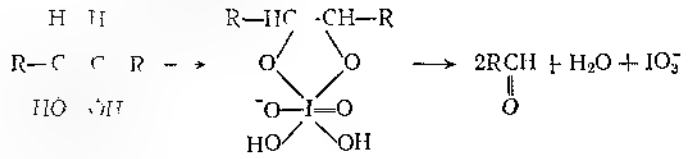
Некоторые примеры использования озонолиза в синтетических целях приведены на схеме 9.11.

9.4. СЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПО ДРУГИМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ГРУППАМ

9.4.1. РАСЩЕПЛЕНИЕ ГЛИКОЛЕЙ

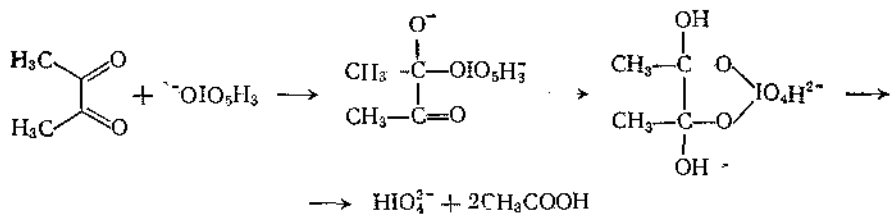
Как уже указывалось в связи с реакциями расщепления, начинающимися с окислительной атаки по двойной углерод-углеродной связи, гликольный фрагмент подвержен мягкому окислительному расщеплению. Чаще всего в качестве реагента для окислительного расщепления гликолей используют периодат-анионы [85]. В работах по изучению

механизма реакции р[illegible]зано что ключевым интермедиатом здесь является циклический комплекс гликоля с окислителем:



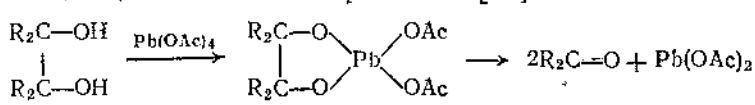
В результате исследований соотношения между стереохимией гликоля и скоростью окисления было установлено, что пространственные факторы, которые должны затруднять образование циклического интермедиата, уменьшают скорость окисления Например, *цис*-1,2-дигидроксициклогексан существенно более активен, чем *транс*-изомер [86]. Снижение скорости можно приписать увеличению напряжения в циклическом эфире, образующемся из *транс* диола. Некоторые гликоли, жесткость молекул которых исключает возможность образования циклического интермедиата, по существу инертны по отношению к периодату. Иногда оказывается возможным путем сравнения скоростей реакций исследуемого и модельного соединения с известной стереохимией проводить стереохимические отнесения, основываясь на сравнительной активности по отношению к периодату.

С *помощью периодат-ионов можно осуществлять расщепление* также и некоторых других систем содержащих у соседних атомов углерода функциональные группы, способных к образованию циклического интермедиата. Дикетоны расщепляются до карбоновых кислот; предполагают, что активный циклический интермедиат образуется при нуклеофильной атаке по дикетонному фрагменту [87]:

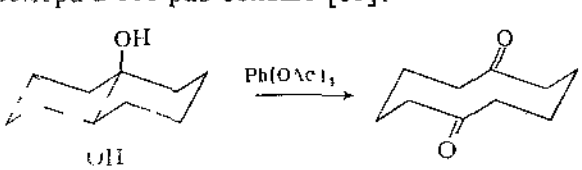


Подобному окислительному расщеплению подвергаются также α-гидроксикетоны и α-аминоспирты.

Кроме периодат-ионов реагентом для расщепления гликолей может служить тетраацетат свинца. Он особенно полезен в случае гликолей, мало растворимых в водных средах, используемых для реакций с периодатом То же соотношение стереохимии с реакционной способностью, что и обсуждавшееся при периодатном расщеплении, указывает на участие в реакции циклического интермедиата [88]:



Однако в отличие от периодатного метода при этом иногда окисляются даже гликоли, которые не могут образовать циклический интермедиат. Например, окисляется *транс*-9,10 дигидроксидекалин, хотя скорость реакции у *цис*-изомера в 100 раз больше [89]:



Таким образом, хотя циклическое переходное состояние, очевидно, обеспечивает проведение окислительного расщепления по пути с наименьшей энергией, возможны и другие механизмы реакции.

9.4.2. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ

Карбоновые кислоты окисляются тетраацетатом свинца. При этом происходит декарбоксилирование и в качестве продукта реакции может быть выделен алкен, алкан, эфир уксусной кислоты или, в определенных условиях, алкилгалогенид. Реакция идет по свободнорадикальному механизму, и состав продукта зависит от пути превращений радикального интермедиата [90]:

$$Pb(OAc)_4 + RCOOH \rightleftharpoons RCOOPb(OAc)_3 + CH_3COOH$$

$$RCOOPb(OAc)_3 \longrightarrow R\cdot + CO_2 + Pb(OAc)_3$$

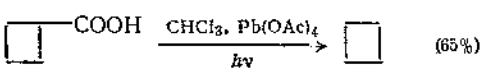
$$R\cdot + Pb(OAc)_4 \longrightarrow R^+ + Pb(OAc)_3 + CH_3COO^-$$

или

$$R\cdot + Pb(OAc)_3 \longrightarrow R^+ + Pb(OAc)_2 + CH_3COO^-$$

Реакция катализуется солями меди, функция которых сводится к окислению радикального интермедиата до карбениевого иона. На этой стадии медь(II) гораздо более активна, чем $Pb(OAc)_4$.

Алканы образуются тогда, когда промежуточный радикал отнимает водород от растворителя быстрее, чем окисляется до карбениевого иона. Этому восстановительному процессу содействуют растворители, являющиеся хорошими донорами водорода. Кроме того, он наиболее предпочтителен для первичных алкильных радикалов из-за более высокой энергии активации, связанной с образованием первичных карбениевых ионов. Наиболее выгодные условия для образования алканов создаются при фотохимическом разложении карбоновых кислот в растворе хлороформа [91].



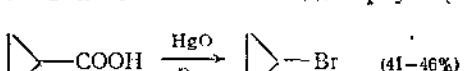
Обычно доминирующими продуктами реакции являются алкен и сложный эфир. Они образуются из промежуточного карбениевого иона соответственно путем элиминирования протона или захвата ацетат-иона. В присутствии ацетата меди отношение алкен : эфир растет [92].

Если окисление проводят в присутствии солей галогеноводородных кислот, то с хорошими выходами образуются алкилгалогениды. Предполагают, что галоген вводится на радикальной стадии за счет процесса переноса лиганда:

$$RCOOPb(OAc)_3 \longrightarrow R\cdot + CO_2 + Pb(OAc)_3$$

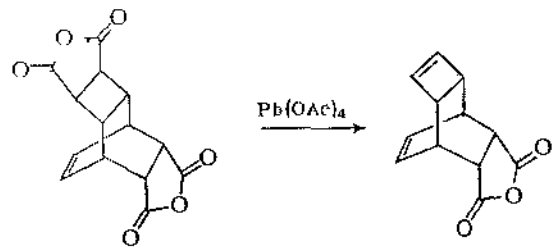
$$R\cdot + PbX_n(OAc)_{4-n} \longrightarrow RX + PbX_n(OAc)_{4-n}$$

Второй метод превращения карбоновых кислот в бромиды с одновременным декарбоксилированием — *реакция Хунсдиккера* [93]. Наиболее удобный способ осуществления этого превращения заключается в нагревании карбоновой кислоты с оксидом ртути(II) и бромом [94]:

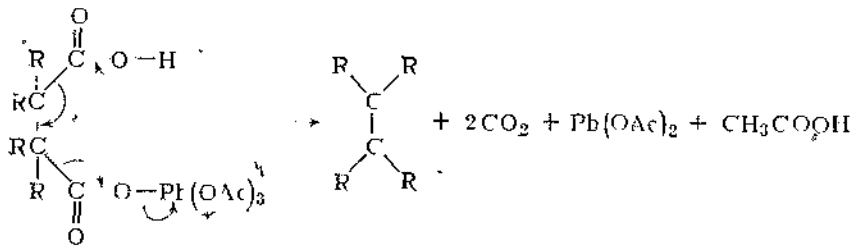


Тот же суммарный результат можно получить, используя реакцию таллиевой(I) соли карбоновой кислоты с бромом [95].

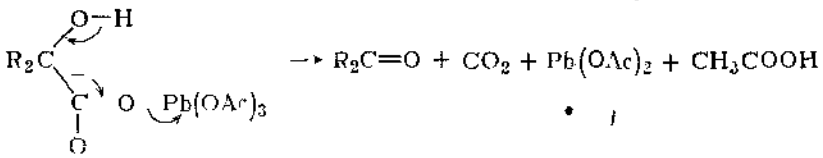
1,2-Дикарбоновые кислоты в реакции с тетраацетатом свинца декарбоксилируются с образованием олефинов [96]:



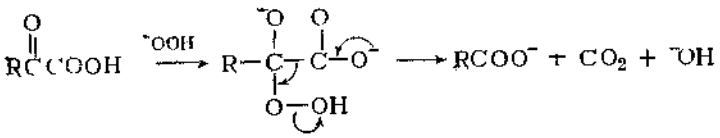
Эту реакцию иногда применяют в синтезе напряженных олефинов. Реакцию можно сформулировать как синхронный процесс, начинающийся с двухэлектронного окисления:



Синхронный механизм возможен также при окислении α-гидроксикарбоновых кислот, которые легко подвергаются окислительному декарбоксилированию [97]:



α-Дикарбонильные соединения реагируют с гидропероксидами щелочных металлов. Наиболее часто эту реакцию используют для окисления α-кетокислот до карбоновых кислот с потерей диоксида углерода [98]:

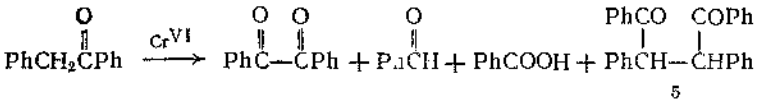


9.5. ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВ И АЛЬДЕГИДОВ

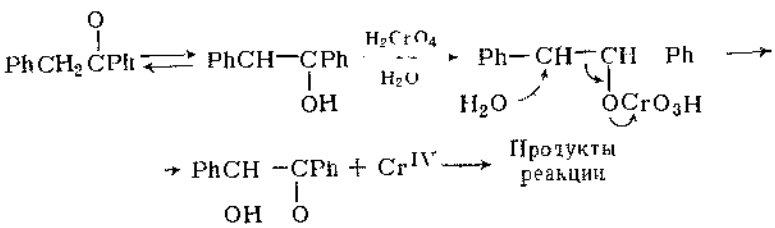
9.5.1. ОКИСЛИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Под действием реагентов, содержащих Cr^{VI} *или* Mn^{VII}, *кетоны подвергаются* окислительному расщеплению. Реакцию иногда применяют в синтезе бифункциональных соединений путем раскрытия кольца. Предполагают, что механизм действия обоих реагентов сводится к реакциям енольных интермедиатов [99], хотя ни в одном случае все детали механизма не были установлены. Окисление бензилфенилкетона (дезоксибензоина) с помощью Cr^{VI} можно описать достаточно полно [100] благодаря как кинетическим данным, так и точному определению выходов продуктов реакции. При этом образуются продукты окислительного расщепления и бензил, возникающий за счет окисления в α-положении

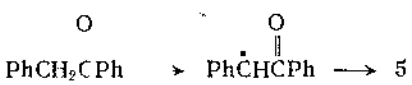
к карбонилу. Кроме этого, в некоторых условиях образуется и продукт конденсации (5), который свидетельствует о возможности участия радикального интермедиата:



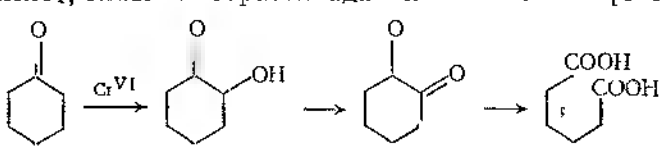
Было показано, что как дикетон, так и продукты расщепления образуются из бензоина, который служит в этой реакции интермедиатом. Он в свою очередь является результатом окисления енольной формы исходного кетона:



Считают, что продукт конденсации образуется через интермедиат, возникающий путем одноэлектронного окисления, вероятно осуществляемого Cr^{IV}:

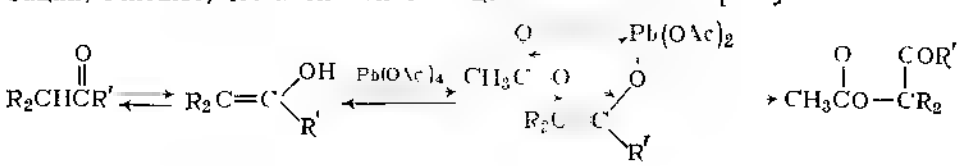


Исследования, проведенные с циклогексаноном, указывают на промежуточное участие в реакции 2-гидроксициклогексанона, который далее окисляется до циклогександиона и расщепляется с образованием дикарбоновых кислот, главным образом адипиновой кислоты [101]:

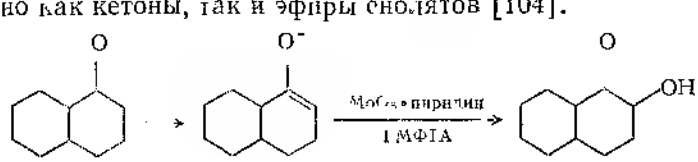


Фактически в качестве исходных веществ в окислительном расщеплении можно использовать спирты, вследствие их эффективного окисления до кетонов. Реакции этого типа требуют значительно более жестких условий, чем превращение спиртов в кетоны.

Тетраацетат свинца реагирует с кетонами с образованием α-ацетоксикетонов [102]. Однако в до сих пор описанных случаях редко встречаются высокие выходы. Реакция успешно применялась к кетостероидам. Для катализа такого окисления можно использовать трехфтористый бор. Предполагают, что его функция сводится к катализу енолизации; считают, что активной частицей является енол [103]:



Пероксид молибдена окисляет енолаты до α-гидроксикетонов; окислять можно как кетоны, так и эфиры енолятов [104].



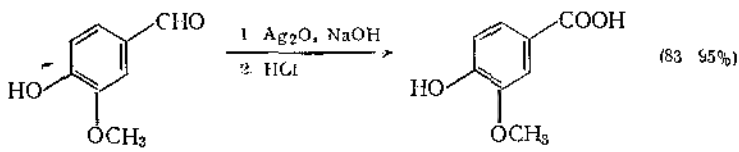
Этот реагент готовят растворением MnO_2 в пероксиде водорода с последующим прибавлением гексаметилфосфортриамида. Образующийся осадок превращают в пиридиновый комплекс и используют в этой форме.

Альдегиды можно окислять до карбоновых кислот действием как Mn^{VII}, так и Cr^{VI}. Достаточно детальное исследование механизма реакции было выполнено в случае Cr^{VI}. Предполагают, что при этом образуется эфир хромовой кислоты и гидрата альдегида, который разлагается далее на стадии, определяющей скорость реакции, по механизму, сходному с тем, который действует при окислении спиртов [105]:

$$RCH{=}O + H_2CrO_4 \rightleftharpoons RCH(OH)OCrO_3H$$

$$RCH(OH)OCrO_3H \rightarrow RCOOH + HCrO_3^- + H^+$$

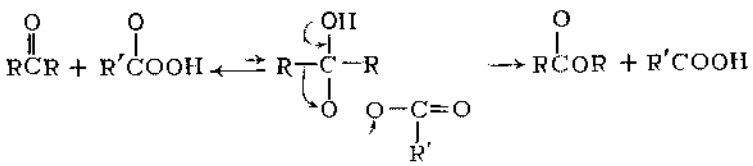
Другим реагентом для окисления альдегидов до карбоновых кислот может быть оксид серебра, например [106]:



(83–95%)

9.5.2. ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВ И АЛЬДЕГИДОВ ПЕРОКСИДАМИ И КИСЛОРОДОМ

В присутствии кислотных катализаторов пероксиды окисляют карбонильные соединения путем формального внедрения атома кислорода в одну из углерод-углеродных связей при карбонильной группе. Внедрение достигается серией последовательных стадий, включая присоединение реагента к карбонильной группе и миграцию одного из заместителей к атому кислорода:

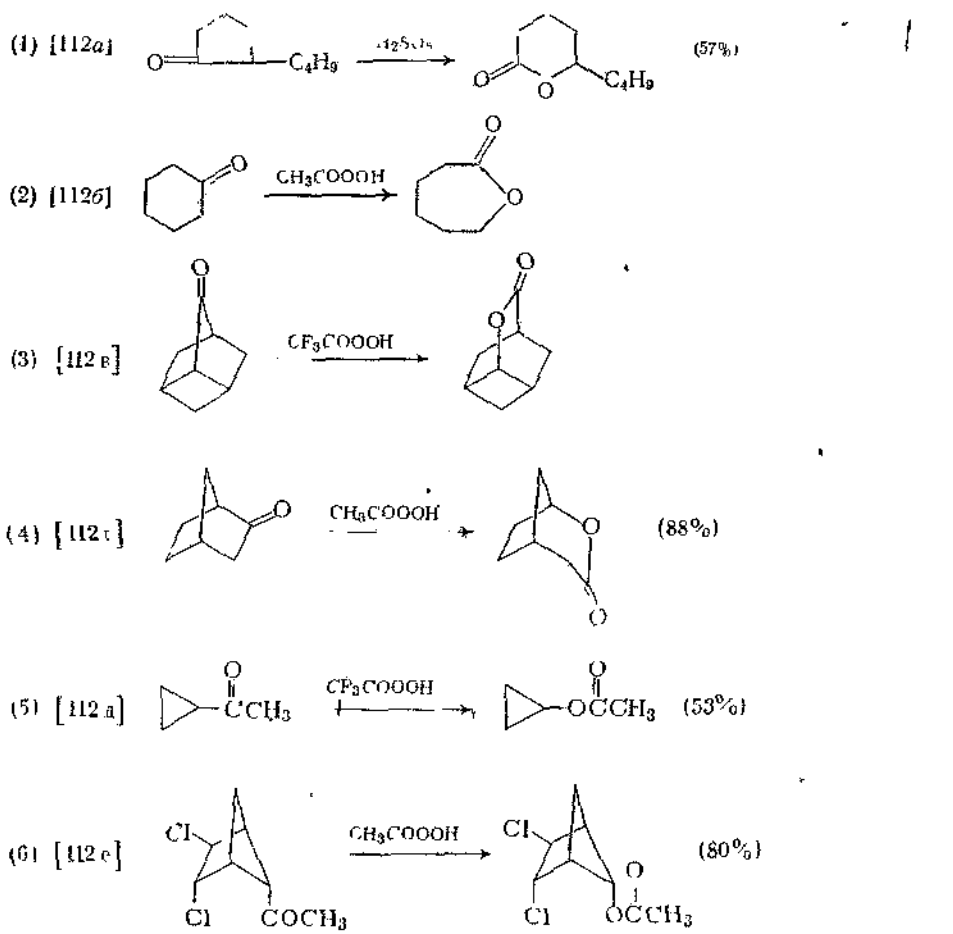


Происходящие синхронно гетеролиз связи O–O и миграция обычно оказываются стадией, определяющей скорость процесса [107]. Реакция известна как *окисление по Байеру — Виллигеру* [108].

В случае несимметричного кетона структура продукта зависит от того, какая из алкильных групп мигрирует. При изучении факторов, влияющих на склонность заместителей к миграции при окислении по Байеру — Виллигеру, был установлен общий порядок изменения вероятности миграции, или «миграционной способности» заместителей: *трет*-алкил, втор-алкил > бензил, фенил > *перв*-алкил > циклопропил > > метил [109]. Так, показано, что метилкетоны однозначно образуют ацетаты за счет миграции бо́льшей группы [110]. При окислении по Байеру — Виллигеру конфигурация мигрирующей группы сохраняется, как это и бывает обычно при миграции к электронодефицитному центру.

Факторы, управляющие способностью заместителей к миграции, не

СХЕМА 9.12. ОКИСЛЕНИЕ ПО БАЙЕРУ — ВИЛЛИГЕРУ

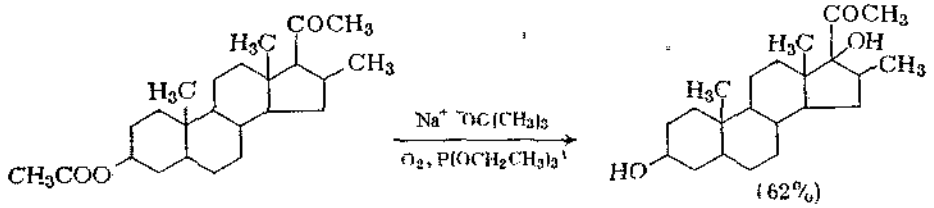


совсем ясны. Несомненно, что определенный вклад вносят электронные свойства заместителей; например, в бензофенонах относительная склонность к миграции уменьшается в зависимости от природы заместителя в *пара*-положении в последовательности: $CH_3O > CH_3 > H > Cl > > NO_2$ [111]. Предполагают также, что определенную роль играют пространственные и конформационные факторы [112]. Селективность процесса миграции зависит, по-видимому, также от природы надкислоты; при использовании трифторнадуксусной кислоты селективность несколько меньше, чем в случае более слабых окислителей.

В настоящее время при окислении кетонов по Байеру — Виллигеру в синтетических целях чаще всего используют трифторнадуксусную и *м*-хлорнадбензойную кислоты. На схеме 9.12 показаны некоторые типичные примеры реакций этого рода. Много примеров использования надуксусной кислоты, надбензойной кислоты и пероксида водорода в смеси с сильными кислотами можно найти в сводке работ, опубликованных до середины 50-х годов [113]. Надсерная кислота — также эффективный реагент, по крайней мере для простых кетонов [114].

Хотя сами кетоны инертны по отношению к молекулярному кислороду, анионы их енольных форм восприимчивы к окислению. Комбинация кислорода с основаниями дает возможность ввести кислородсодержащую функцию по потенциальному карбанионному участку [115].

Предполагают, что первоначальными продуктами такого окисления являются гидропероксиды, но если в реакционной смеси присутствует ДМСО или другое вещество, способное к восстановлению гидропероксидов, то образуется спирт. Окисление стероидов успешно проводят в присутствии триалкилфосфитов [116]. Промежуточно образующийся при этом гидропероксид эффективно восстанавливается фосфитом [116]:



Для некоторых карбанионов было показано, что окисление идет по механизму, начинающемуся с электронного переноса; этот механизм можно считать общеприменимым [117]. Последующие стадии, вероятно, являются цепными реакциями, подобными тем, что встречались и в других случаях окисления молекулярным кислородом (см. гл. 12 кн. 1):

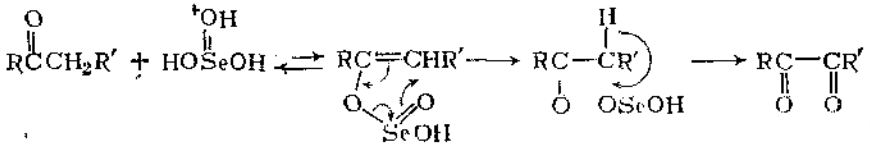
$$R_3\bar{C}: + O_2 \longrightarrow R_3C\cdot + \dot{O}_2$$
$$R_3C\cdot + O_2 \longrightarrow R_3C{-}O{-}O\cdot$$
$$R_3C{-}O{-}O\cdot + R_3\bar{C}: \longrightarrow R_3C\cdot + R_3C{-}O{-}O^-$$

В некоторых случаях в качестве окислителя использовали пероксид водорода [118, 119]. При этом непосредственно образуется спирт.

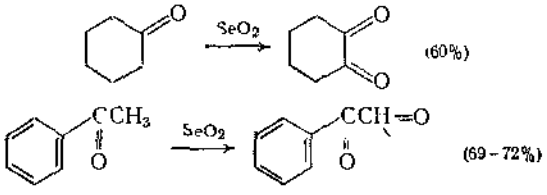
$$R_3C^- + {}^-OOH \longrightarrow R_2CO^- + {}^-OH$$

9.5.3. ОКИСЛЕНИЕ ДРУГИМИ РЕАГЕНТАМИ

Для окисления кетонов и альдегидов до α-дикарбонильных соединений широко используется диоксид селена. Реакция часто дает желаемый продукт с высоким выходом, если с карбонильной группой связаны однотипные группы CH_2. В несимметричных кетонах окисление обычно происходит по той группе CH_2, которая легче енолизуется [120]. Считают, что механизм реакции включает образование селенистого эфира енола [121]:

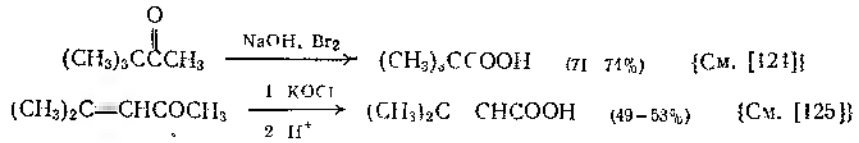


Окисление циклогексанона [122] и ацетофенона [123] идет с высоким выходом:

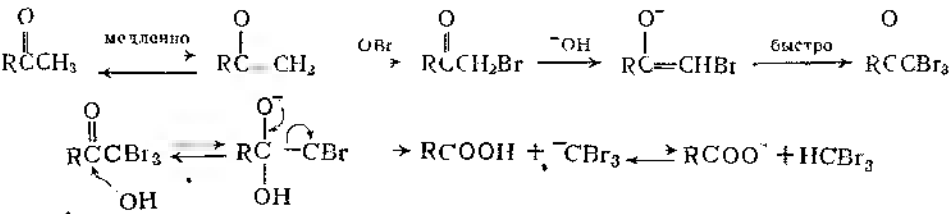


Другие аспекты механизма окисления диоксидом селена рассмотрены в разд. 9.6.3.

Метилкетоны в реакции с гипохлорит- или гипобромит-ионами расщепляются с образованием карбоновой кислоты, имеющей на один углеродный атом меньше:



Начальная стадия в этих реакциях заключается в катализуемом основанием галогенировании. Галогенкетоны более реакционноспособны, чем соответствующие им исходные кетоны, и это приводит к быстрому галогенированию до тригалогензамещенного кетона. Такие соединения легко расщепляются щелочами.

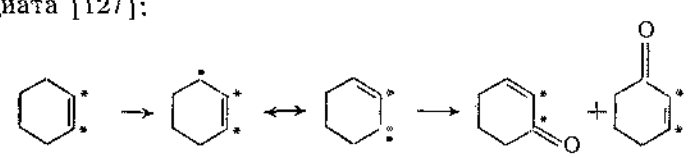


Лабильность по отношению к щелочам является результатом стабилизации, обусловленной индуктивными эффектами атомов галогена.

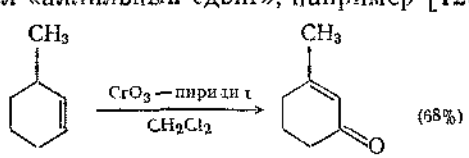
9.6. ОКИСЛЕНИЕ ОЛЕФИНОВ ПО АЛЛИЛЬНОМУ ПОЛОЖЕНИЮ

9.6.1. ОКИСЛИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Олефины окисляются как по двойной связи, так и по аллильному положению. Среди реагентов, содержащих Cr^{VI}, по видимому, наиболее подходящим для аллильного окисления можно считать комплекс CrO_3 с пиридином в хлористом метилене [126]. Имеющаяся информация о механизме реакции указывает, что интермедиатами при таком окислении являются аллильные радикалы или катионы. Так, при наличии в исходном циклогексене изотопа ^{14}C он распределяется в продукте реакции циклогексеноне таким способом, который свидетельствует об участии в реакции на определенной стадии симметричного аллильного интермедиата [127]:



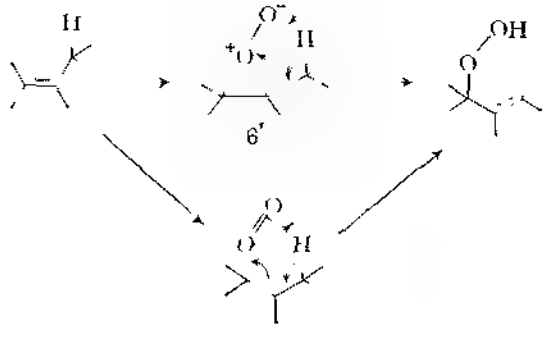
Во многих случаях аллильного окисления двойная связь в продукте реакции обнаруживается в положении, указывающем на то, что в ходе реакции произошел «аллильный сдвиг», например [126]:



Если в алкене имеется более одной метиленовой группы в аллильном положении, то обычно образуется смесь продуктов. Окисление метильной группы, находящейся в аллильном положении, должно, очевидно, происходить гораздо медленнее, чем окисление более замещенных положений, и оно действительно наблюдается очень редко.

9.6.2. КИСЛОРОД, ОЗОН И ПЕРОКСИДЫ

Олефины реагируют с кислородом в возбужденном синглетном состоянии с образованием гидропероксидов. Эта реакция всегда протекает с аллильным сдвигом двойной связи. Синхронный механизм позволяет объяснить и этот сдвиг, и тот факт, что при этом отщепляется водород, *цис* расположенный относительно вновь образующейся связи С—О [128].



Существуют разногласия относительно природы очень нестабильного интермедиата, участвующего в этой реакции. Основное внимание было сконцентрировано на надэпоксидном интермедиате (6). Следует отметить, что этот интермедиат обнаруживает некоторое сходство с первым интермедиатом, предполагаемым в механизме озонолиза. Существование такого интермедиата согласуется и со стереохимией реакции, и с аллильным сдвигом, которые характерны для подобного окисления. Как и следовало ожидать, надэпоксидный интермедиат имеет очень короткое время жизни и поэтому не был обнаружен непосредственно. Эксперименты нескольких групп с использованием растворителя в качестве ловушки были интерпретированы в пользу существования надэпоксидного интермедиата [129]. Однако ни один из полученных результатов в конечном счете не исключает и синхронного одностадийного механизма, и, возможно, именно этот механизм реализуется в большинстве случаев [130].

Существует несколько способов генерирования окислителя [131]. С препаративной точки зрения наиболее важные из них - фотосенсибилизированное превращение кислорода из основного триплетного состояния в возбужденное синглетное состояние, окисление пероксида водорода гипохлоритом, разложение 9,10 дифенилантраценпероксида и разложение аддуктов, образующихся при низкой температуре из триалкилфосфитов и озона. Близкое соответствие состава смеси продуктов, полученных при использовании этих реагентов, приводит к выводу о том, что в каждом случае действующим окислителем является одна и та же химическая частица. Эти методы генерирования синглетного кислорода представлены на схеме 9.13.

Возбужденная молекула кислорода может вернуться в основное триплетное состояние, если она не встретит подходящий для реакции олефин. Было показано, что скорость этого процесса сильно зависит от природы растворителя [132]. Измеренные времена жизни варьируют от примерно 700 мкс (в четыреххлористом углероде) до 2 мкс (в воде). Из этого следует, что растворитель может оказывать четко выраженное влияние на эффективность окисления; чем больше время жизни молекулы кислорода в возбужденном состоянии, тем более вероятна продуктивная встреча ее с алкеновым субстратом.

Реакционная способность олефинов изменяется в последовательности, соответствующей ожидаемой для взаимодействия с относительно электрофильным реагентом. Активность увеличивается с ростом числа

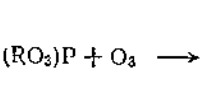
СХЕМА 9.13. ГЕНЕРИРОВАНИЕ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА

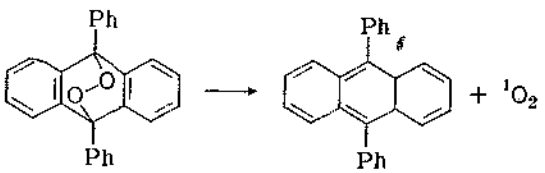
(1) [131*а*] Фотосенсибилизатор + $h\nu$ ⟶ ^{1}[Фотосенсибилизатор]*

^{1}[Фотосенсибилизатор]* ⟶ ^{3}[Фотосенсибилизатор]*

^{3}[Фотосенсибилизатор]* + $^3O_2$ ⟶ $^1O_2$ + Фотосенсибилизатор

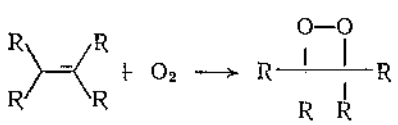
(2) [131*б*] $H_2O_2 + {}^-OCl \longrightarrow {}^1O_2 + H_2O + Cl^-$

(3) [131*в*] $(RO_3)P + O_3 \longrightarrow$  $\longrightarrow (RO)_3P{=}O + {}^1O_2$

(4) [131*г*] 

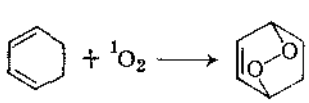
алкильных заместителей в олефине [133, 134]. Олефины с концевой двойной связью сравнительно инертны и обычно не превращаются в продукт реакции в значительных количествах. Реакции препятствует также сильная пространственная затрудненность олефиновой группы [128]. Направление подхода кислорода определяется стерическими эффектами: преобладающим типом атаки является присоединение с менее затрудненной стороны молекулы. Такие алкены, как, например, норборнен, которые не в состоянии реагировать по синхронному механизму по стереоэлектронным причинам, не активны к кислороду в синглетном состоянии [135].

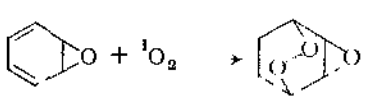
Некоторые олефины реагируют с синглетным кислородом иначе — с образованием циклических аддуктов, диоксетанов [136–138]:



Эта реакция обычно не играет существенной роли в случае олефинов, содержащих только алкильные заместители, но становится важной, например, для виниловых эфиров.

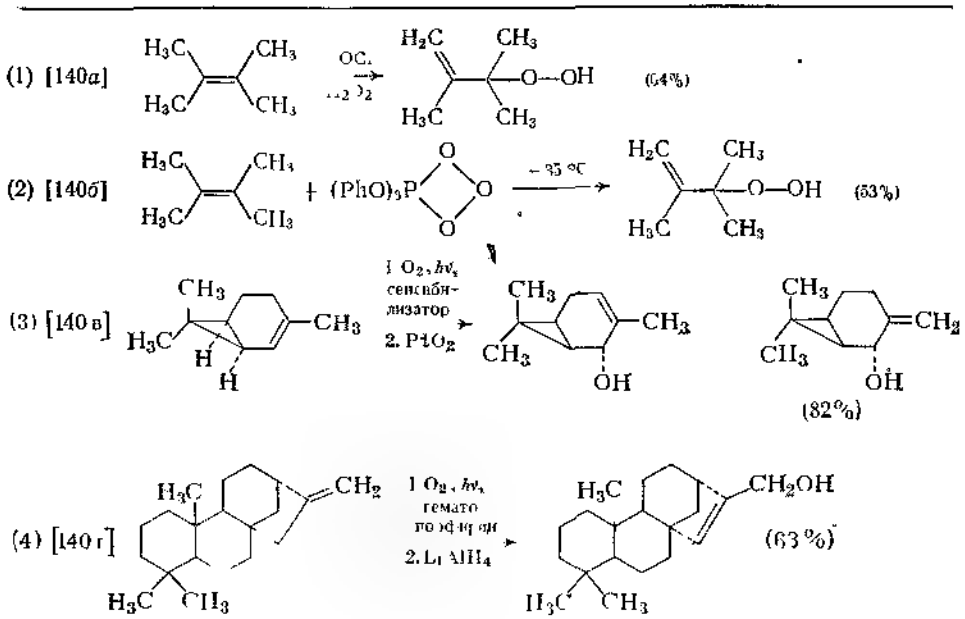
Синглетный кислород принимает участие в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения с диенами с образованием пероксидов:

 {См [139]}

 {См. [140]}

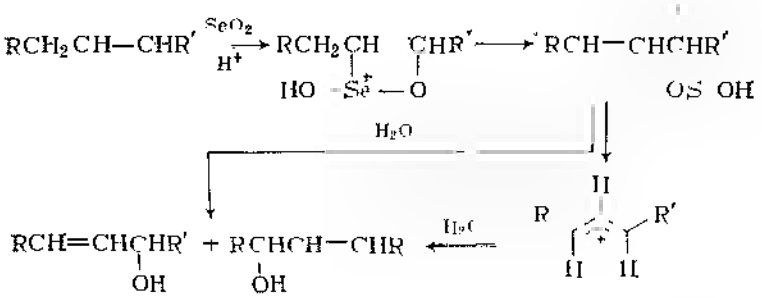
Гидропероксиды, образующиеся при окислении алкенов, являются, как правило, нежелательными побочными продуктами. Их можно восстанавливать без предварительной очистки до соответствующих аллильных спиртов. Окисление синглетным кислородом с дальнейшим восстановлением лежит в основе достаточно общего метода синтеза аллильных спиртов из олефинов *с аллильной миграцией двойной связи*. Несколько конкретных примеров реакций этого типа показано на схеме 9.14.

СХЕМА 9.14. ОКИСЛЕНИЕ ОЛЕФИНОВ СИНГЛЕТНЫМ КИСЛОРОДОМ



9.6.3. ДРУГИЕ ОКИСЛИТЕЛИ

Диоксид селена атакует аллильные положения предпочтительнее, чем двойные углерод-углеродные связи, и является весьма полезным реагентом для аллильного окисления. Накоплено и обобщено много фактов о селективности этого реагента по отношению к аллильным участкам различных типов [141]. Механизм реакции детально не установлен, но при обсуждении различных типов продуктов, обычно встречающихся при окислении диоксидом селена, полезна следующая общая постадийная схема, описывающая этот процесс:



Приведенные выше стадии составляют одну из простейших цепочек реакций, которые позволяют разумно объяснить особенности реакции [142, 143]. Аллилселенистые эфиры могут образовываться и иными путями, чем указанные выше [144, 145]. Первичные продукты окисления — спирты легко окисляются диоксидом селена до соответствующих карбонильных соединений, это дальнейшее окисление происходит в обычных условиях реакции, поэтому как правило в качестве конечных продуктов реакции выделяют карбонильные соединения. Спирты можно выделить только ценой понижения степени превращения олефина. Если необходимо получить спирт, то в качестве растворителя при окислении можно использовать уксусную кислоту. В этих условиях образуются

эфиры уксусной кислоты, которые инертны к дальнейшему окислению диоксидом селена

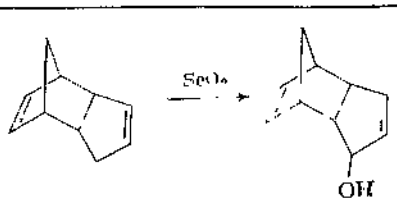
Селективность реагента по отношению к различным аллильным положениям в молекуле зависит от структуры алкена: у тризамещенных алкенов реакционная способность изменяется в последовательности: $CH_2 > CH_3 > CH$, тогда как для дизамещенных соединений порядок становится иным: $CH > CH_2 > CH_3$. Из предложенного выше механизма реакции следует, что если аллильный интермедиат несимметричен, то должна образоваться смесь продуктов реакции. Такие смеси действительно наблюдались во многих реакциях. В случае олефинов с концевой двойной связью часто обнаруживают продукты, возникающие за счет миграции двойной связи, например [146]:

$$CH_2{=}CH(CH_2)_4OCCH_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{SeO_2} \longrightarrow \underset{(27\%)}{CH_3COCH_2CH{=}CH(CH_2)_3OCCH_3} + \underset{(47\%)}{CH_2{=}CHCH(CH_2)_3OCOCH_3}$$

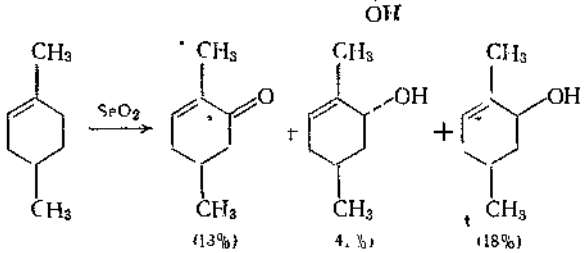
Обычно при окислении вместо третичных спиртов получаются диены, что согласуется с участием в реакции аллильного интермедиата. Реакция обнаруживает высокую селективность, если она применяется к *гем*-диметилолефинам [144]; иллюстрацией этого может служить последний пример на схеме 9.15. В других случаях, когда изучалась стереохимия окисления диоксидом селена [143, 144], были найдены смеси *возможных диастереомеров* Несколько примеров окисления диоксидом селена приведено на схеме 9.15.

СХЕМА 9.15 ОКИСЛЕНИЕ ДИОКСИДОМ СЕЛЕНА

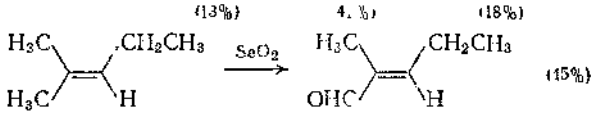
(1) [147а]



(2) [147б]



(3) [147в]



Другим реагентом для окисления алкенов по аллильным положениям может служить фенилселенилбромид [147]. Здесь сначала происходит присоединение, затем аддукт реагирует с уксусной кислотой, последующее окисление приводит к ацетату аллильного спирта:

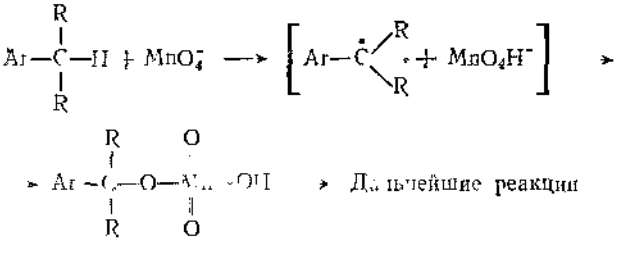
$$CH_3(CH_2)_2CH{=}CH(CH_2)_2CH_3 \xrightarrow[3.\ H_2O_2]{1.\ PhSeBr;\ 2.\ CH_3COOH} CH_3CH_2CH{=}\underset{}{\overset{OCOCH_3}{\overset{|}{C}}}HCH_2CH_2CH_2CH_3 \quad (85\%)$$

9.7. ОКИСЛЕНИЕ АТОМОВ УГЛЕРОДА, НЕ НЕСУЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

Попытки селективного окисления углеводородов или других соединений *по участку, удаленному от активирующих функциональных групп*, встречают определенные трудности. При использовании мощных окислителей на базе переходных металлов первичные продукты окисления почти всегда более восприимчивы к дальнейшему окислению, чем исходное вещество. Если в реакцию вводится углеводород, он скорее всего будет окислен до карбоновой кислоты с разрывом цепи за счет последовательного быстрого окисления спиртового и карбонильного интермедиатов. Только в некоторых специальных условиях окисление углеводородов может быть синтетически полезным процессом. Большую группу реакций такого рода составляют промышленно важные каталитические процессы. Много усилий было затрачено на совершенствование подобных систем и некоторые из них приобрели экономическое значение. Однако поскольку механизмы этих реакций часто остаются неясными *вследствие ограниченного понимания природы гетерогенного катализа*, мы не будем останавливаться на этих реакциях.

Пожалуй, наиболее широко известным и практически полезным вариантом *окисления углеводородов является окисление боковых цепей* ароматических соединений. Высокие выходы в этом методе достигаются, несмотря на использование мощных окислителей, за счет двух факторов. Во-первых, бензильное положение активировано к окислению. Здесь особенно легко могут образовываться радикальные или карбониевые интермедиаты вследствие возможной резонансной стабилизации. Во-вторых, ароматическое кольцо устойчиво к окислителям на основе марганца(VII) и хрома(VI), которые атакуют боковую алкильную цепь.

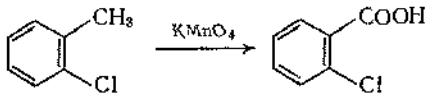
Трудно сформулировать детальный механизм реакций окисления такого рода, так как в реакции несомненно участвует металл в нескольких степенях окисления. В случае перманганата считается вероятным, что первоначальная атака реагента приводит к отщеплению атома водорода, *возможно, с последующим образованием эфира* Mn^{VI} [148]:



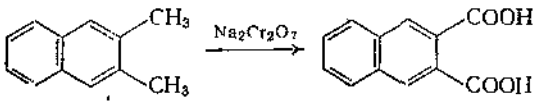
На схеме 9.16 дано несколько примеров реакций окисления боковых цепей ароматических соединений. В реакциях (3) и (5) окисление *завершается, не доходя до стадии образования карбоновой кислоты.*

Второй класс углеводородных субстратов, селективное окисление которых возможно при определенных условиях, — это бициклические углеводороды [49]. Здесь предпочтительным участком первоначальной атаки является положение в голове мостика, поскольку реакционная способность различных связей С—Н изменяется в последовательности третичная > вторичная > первичная. Однако первоначальные продукты реакции далее уже не окисляются с такой же легкостью. Дегидратации спиртов препятствует геометрия бициклической системы (правило Бредта). Естественно, третичные гидроксильные группы, находящиеся в голове мостика, не могут превращаться в кетонные группы; поэтому окисление, начавшись с этого положения, останавливается на стадии

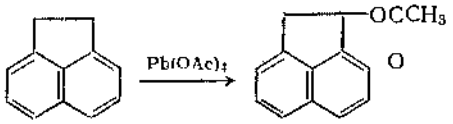
СХЕМА 9.16 ОКИСЛЕНИЕ БОКОВОЙ ЦЕПИ В АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

(1) [148а] 

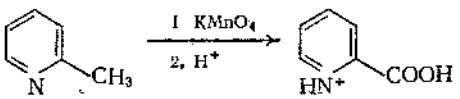
(76—78%)

(2) [148б] 

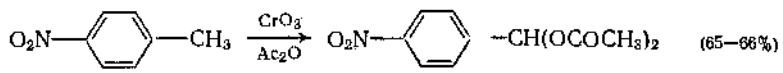
(87—93%)

(3) [148в] 

(80—82%)

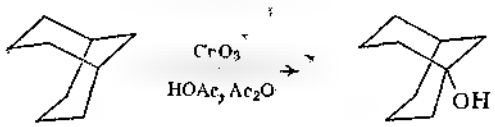
(4) [148г] 

(50—51%)

(5) [148д] 

(65—66%)

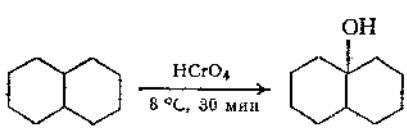
спирта. Селективное окисление возможно, если конкурирующие с группировкой в голове мостика метиленовые группы менее реакционноспособны. Наиболее полезным реагентом для введения функциональной группы в ненапряженные бициклические углеводороды оказалась хромовая кислота:



(40-50%)

Реакция не удается с напряженными бициклами, такими как норборнен, в которых активность фрагмента в голове мостика понижена за счет неблагоприятно высокой энергии интермедиата, как радикального, так и карбениевого.

Сообщалось и о других случаях успешного селективного окисления углеводородов реагентами, содержащими хром(VI), например, об окислении *цис*-декалина до соответствующего спирта [150]



но здесь требуется тщательный контроль условий реакции, и даже при этом описаны лишь немногие примеры, когда удалось получить продукты окисления с высокими выходами.

С помощью тетраацетата свинца можно также осуществлять окисление неактивированных функциональными группами связей C—H, но этот процесс неизбежно требует присутствия функциональной группы (гидроксила) где-либо в другом месте молекулы [151]:

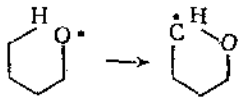
Предполагают, что в этой реакции промежуточно образуются алкоголяты свинца [152] Решающая стадия активации насыщенной цепи заключается во внутримолекулярном отщеплении атома водорода алкоксильным радикалом.

$$RCH_2(CH_2)_3OH \xrightarrow{Pb(OAc)_4} RCH_2(CH_2)_3OPb(OAc)_3 \longrightarrow RCH_2(CH_2)_3O\cdot + Pb(OAc)_3$$

$$RCH_2(CH_2)_3O\cdot \longrightarrow R\dot{C}H(CH_2)_3OH \xrightarrow{Pb(OAc)_4} R\overset{+}{C}H(CH_2)_3OH + Pb(OAc)_3 + {}^-OAc$$

$$R\overset{+}{C}H(CH_2)_3OH \longrightarrow R\text{—}\langle\text{O}\rangle + H^+$$

Так как предпочтительное переходное состояние для этого типа отщепления должно быть шестицентровым



то основными продуктами реакции являются производные тетрагидрофурана. Часто обнаруживают и небольшие количества эфиров с шестичленным кольцом.

В разд. 12.5 кн 1 описаны некоторые другие синтетически полезные реакции, которые проходят с внутримолекулярным отщеплением водорода от неактивированной группы. Особое значение имеет развитый Бартоном метод фотолиза нитритов, который важен для введения функций в метильные группы стероидов [153].

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

K. B. Wiberg (ed.), Oxidation in Organic Chemistry, Part A, Academic Press, New York, NY, 1965

W. S. Trahanovsky (ed.), Oxidation in Organic Chemistry, Part B, Academic Press, New York, NY, 1973.

R. L. Augustine (ed.), Oxidation, V. 1, Marcel Dekker, New York, NY, 1969.

R. L. Augustine, D. J. Trecker (eds.), Oxidation, V. 2, Marcel Dekker, New York, NY, 1971

L. J. Chinn, Selection of Oxidants in Synthesis, Marcel Dekker, New York, NY, 1971.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА *

У. Уотерс. Механизмы окисления органических соединений Пер. с англ./Под ред. А. Н Несмеянова М., Мир, 1966. 175 с.

Г. А Толстиков Реакции гидроперекисного окисления М., Наука, 1976. 200 с.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *K. B. Wiberg*, Oxidation in Organic Chemistry, P. A. Academic Press, New York, NY, pp. 69—72
2. *F. H. Westheimer, N. Nicolaides*, J. Am. Chem. Soc. 71, 25 (1949).
3. *M. Rahman, J. Roček*, J. Am. Chem. Soc. 93, 5462 (1971).
4. *P. M. Nair, W. S. Trahanovsky*, J. Am. Chem. Soc. 92, 1120 (1970)
5. *K. B. Wiberg, S. K. Mukhergee*, J. Am. Chem. Soc. 96, 1884 (1974)
6. *M. Doyle, R. J. Swedo, J. Roček*, J. Am. Chem. Soc. 95, 8352 (1973)

6а. *C. D. Hurd, R. N. Meinert*, Org. Synth. II, 541 (1943) [СОП, 2, 424 (1949)].

6б. *E. J. Eisenbraun*, Org. Synth. 45, 28 (1965).

6в. *H. A. Neidig, D. L. Funck, R. Uhrich, R. Baker, W. Kreiser*, J. Am. Chem. Soc. 72, 4617 (1950)

6г. *H. C. Brown, C. P. Garg, K. T. Liu*, J. Org. Chem. 36, 387 (1971).

* Дополнения редактора.

6d. *J. Meinwald, J Crandall, W E Hymans*, Org Synth **45**, 77 (1965).
6e *J C Collins, W. W Hess, F.J. Frank*, Tetrahedron Lett, 3363 (1968).
6ж *J. I. DeGraw, J. O. Rodin.*, J Ord Chem **36**, 2902 1971.
6з. *R. Ratcliffe, R Rodehorst*, J Org Chem **35**, 4000 (1970).
6и. *M A Schwartz, J D Crowell, J H Musser*, J Am Chem Soc **94**, 4361 (1972).
6к. *J. C. Collins, W W Hess*, Org Synth **52**, 5 (1972)
7. *G. J. Poos, G E Arth, J L. Beyler, L H Sarett*, J. Am. Chem Soc **75**, 422 (1953).
8. *W S. Johnson, W A. Vredenburgh, J F Pike*, J Am Chem Soc **82**, 3409 (1960); *W. S. Allen, S Bernstein, R. Littell*, J Am Chem Soc **76**, 6116 (1954).
9 *J C Collins, W W Hess, F. J Frank*, Tetrahedron Lett, 3363 (1968)
10 *R Ratcliffe, R Rodehorst*, J Org Chem **35**, 4000 (1970).
11 *W. A. Mosher, D M Preiss*, J Am Chem Soc **75**, 5605 (1953)
12 *D G Lee*, in Oxidation, V. 1, R L Augustine (ed), Marcel Dekker, New York, NY, 1969, pp 66—70
13 *I M Goldman*, J Org Chem. **34**, 1979 (1969)
13а. *E F Pratt, J. F Van De Castle*, J Org Chem **26**, 2973 (1961).
13б *I. M. Goldman*, J Org Chem **34**, 1979 (1969)
13в *L Crombie, J Crossley*, J Chem Soc, 4983 (1963)
13г *E. P. Papadopoulos, A Jarrar, C H. Issidorides*, J Org Chem **31**, 615 (1966).
13д *J. Attenburrow A F. B Cameron, J. H. Chapman, R M. Evans, B. A. Hems, A B A Jansen, T Walker*, J Chem Soc. 1094 (1952).
14 *R. M. Moriarty, H. Gopal, T Adams*, Tetrahedron Lett, 4003 (1970)
15 *J. L. Courtney, K F. Swansborough*, Rev Pure Appl Chem **22**, 47 (1972), *D G Lee, M. van den Engh*, in Oxidation Part B, *W. S Trahanovsky* (ed), Academic Press New York, NY, 1973, Chap IV
16 Reviews *J G. Moffat* in Oxidation, V. 2, R. L Augustine, D J Trecker (eds), Marcel Dekker, New York, NY, 1971, pp. 1—64, *W. W. Epstein, F W. Sweat*, Chem Rev **67**, 247 (1967)
17. *K. E. Pfitzner, J G. Moffatt* J Am Chem Soc. **87**, 5661, 5670 (1965).
18. *J. G Moffatt*, J Org Chem **36**, 1909 (1971)
19. *J. R. Parikh, W von E. Doering*, J. Am Chem. Soc. **89**, 5505 (1967).
20. *J D Albright, L Goldman*, J Am Chem Soc. **89**, 2416 (1967)
21. *K. Onodera, S Hirano, N. Kashimura*, J Am Chem Soc **87**, 4651 (1965).
22. *E. J. Corey, C U Kim*, J Am Chem Soc. **94**, 7586 (1972).
23. *E. J. Corey, C U. Kim*, Tetrahedron Lett, 919 (1973).
23а *J G. Moffatt*, Org Synth **47**, 25 (1967)
23б. *J. A Marshall, G. M Cohen*, J Org Chem **36**, 877 (1971).
23в *E. Houghton, J. E Saxton*, J Chem Soc C 59 (1969)
24. *C Djerassi*, Org React **6**, 207 (1951) [ОР **6**, 235 (1953)].
25. *P D Bartlett, W P Gaddings*, J Am Chem Soc **82**, 1240 (1960)
25а *K B Wiberg, K A Saegebarth*, J Am Chem Soc **79**, 2822 (1957).
25б *E J. Witzeman, W L Evans, H Haas, E F Schroeder*, Org. Synth **II**, 307 (1943) [СОП, **2**, 65 (1949)]
25в *E Ghera, R Szwigielman, E Wenkert*, J Chem Soc C 1479 (1966)
25г *E. E Smissman, J. T Suh, M. Oxman, R Daniels*, J Am Chem Soc **84**, 1040 (1962)
26 *K. B. Wiberg*, Oxidation in Organic Chemistry Academic Press, New York, NY, pp. 125—142
27. *F. Freeman, P. J Cameron, R H DuBois*, J Org Chem. **33**, 3970 (1968).
28 *F. Freeman, R H DuBois, T G McLaughlin*, Org Synth **51**, 4 (1971)
29. *F. Freeman, P D McCart N. J. Yamachika*, J Am Chem Soc **92**, 4621 (1970); *F Freeman, K. W Arledge*, J Org Chem **37**, 2665 (1972)
30 *K B Sharpless, A Y Teranishi*, J Org Chem **38**, 185 (1973)
31 *D. Swern*, Organic Peroxides, V II, Wiley Interscience, New York, NY, 1971, pp. 355—533.
32. *R N. McDonald, R N Steppel, J. F Doresen*, Org Synth **50**, 15 (1970).
33 *N. N Schwartz, J. N Blumbergs*, J Org Chem **29**, 1976 (1964).
34. *B M Lynch, K H Pausacker*, J Chem Soc 1525 (1955).
35 *W. D Emmons, A S Pagano*, J Am Chem Soc **77**, 89 (1955).
36 *C A Bunton, G J. Minkoff*, J Chem Soc 665 (1949)
37 *G B Payne* Tetrahedron **18**, 763 (1962)
38 *H. Kwart, T Takeshita*, J. Org Chem **28**, 670 (1963)
39. *R G Carlson, N S Behn*, J. Org Chem **32**, 1363 (1967)
40 *H. B Henbest, R A J Wilson* J Chem Soc 1958 (1957).
40а *H Hibbert, P Burt*, Org Synth **1** 481 (1932) [СОП, 1, 321 (1949)]
40б. *E J Corey, R L. Dawson* J Am Chem Soc **85**, 1782 (1963).
40в *W. D Emmons A S Pagano*, J Am Chem Soc **77** 89 (1955)
40г *L A Paquette, J H. Barrett*, Org Synth **49**, 62 (1969)
40д *R L Wasson H O House*, Org Synth **IV**, 552 (1963)
40е *G B Payne P H Williams* J Org Chem **26**, 651 (1961).
40ж *W J Linn*, Org Synth **49**, 103 (1969)

40з. *H. Newman, R. B Argyer,* Tetrahedron **26,** 825 (1970).
40и. *A. Roebuck, H* [illegible] Org Synth **III,** 217 (1955) [COII, **4,** 559 **(1953)].**
40к. *J. E. Horan, R W* [illegible]*essler,* Org Synth. **41,** 53 (1961) [COII **12, 76 (1964)].**
40л *T. R Kelly,* J Org [illegible] 37, 3393 (1972)
40м *M. Korach, D R* [illegible] *W H R deout,* Org. Synth **42,** 50 (1962)
41. *B. Rickborn, D A Murphy,* J O g Chem **34,** 3209 (1969)
42. *R. E. Parker, N S Isaacs,* Chem. Rev. **59,** 737 (1959)
43. *C. A. Stewart,* [illegible] *VanderWerf,* J. Am. Chem. Soc **76,** 1259 (1954).
44 *S. Winstein, J. Ingraham,* J Am Chem. Soc. **74,** 1160 (1952).
44а *C. A Stewart, C A VanderWerf,* J Am Chem Soc. **76,** 1259 (1954).
44б. *S. Winstein, J. Ingraham,* J Am. Chem Soc. **74,** 1160 (1952).
44в. *F. G Bordwell R R. Frame J. G. Strong,* J Org Chem **33,** 3385 (1968).
44г. *A Gagis, A Fava, J. T. Benedict,* J Org. Chem **37,** 3181 (1972).
44д. *G Berti, F Pottari, P. L. Ferrarini, B. Macchia,* J Org. Chem **30,** 4091 (1965).
44е. *M L Ruenpel H Rapoport,* J. Am Chem Soc **94,** 3877 (1972).
44ж *T Colotogen, J. I. Cunneen C G Moore,* Tetrahedron **15,** 187 (1961).
44з *D M Burness H O. Bayer,* J Org Chem **28,** 2283 (1963)
44и *C A. VanderWerf, R Y. Heasler, W. E McEwen,* J Am. Chem. Soc. **76,** 1231 (1954)
45 *S Krishnamurthy, R M. Schubert, H C Brown,* J Am Chem. Soc **95,** 8486 (1973).
46 *M. N. Rerick F L. Eliel,* J Am. Chem Soc. **84,** 2356 (1962), *E C. Ashby, J Prather,* J Am Chem Soc **88,** 729 (1966), *P T Lansbury, D. J Scharf, V. A Pattison,* J Org Chem **32,** 1748 (1967); *B. Rickborn, W. E. Lamke,* II, J Org. Chem. **32,** 537 (1967), *D. K Murphy, R. L. Alumbaugh, B Rickborn,* J. Am. Chem. Soc. **91,** 2649 (1969)
47 *D J. Pasto, C C Cumbo, J. Hickman,* J Am Chem Soc **88,** 2201 (1966).
48 *H C Brown, N M Yoon,* J Am. Chem Soc. **90,** 2686 (1968)
49 *H C Brown, S Ikegami, J H. Kawakami,* J Org Chem **35,** 3243 (1970)
49а *D K. Murphy R. L. Alumbaugh B. Rickborn,* J Am Chem. Soc. **91,** 2649 (1969); *H C. Brown N M. Yoon,* J Am Chem Soc **88,** 1464 (1966).
49б *K. B. Wiberg, W F. Chen,* J Org Chem **37,** 3235 (1972)
49в *S Krishnamurthy, R M Schubert H C Brown,* J Am Chem. Soc **95,** 8486 (1973).
49г *B Rickborn, J. Quartucci* J Org Chem **29,** 3185 (1964)
49д *H, C Brown S Ikegami, J H Kawakami,* J Org. Chem. **35,** 3243 (1970); *F M Kaiser, C. G Edmonds, S D Grubb, J W. Smith, D. Tramp,* J. Org Chem. **36,** 330 (197.)
50 *R. P Thummel, B Rickborn* J Am Chem Soc **92,** 2064 (1970).
51. *A C Cope G A Berchtold, P E Peterson, S H. Sharman,* J. Am Chem. Soc **82,** 6370 (1970).
52 *J. K. Crandall,* J Org Chem. **29,** 2830 (1964), *J. K. Crandall, L.-H C. Lin,* J. Am. Chem Soc **89,** 4526, 4527 (1967)
52а *A C. Cope J K. Heeren,* J Am Chem Soc **87,** 3125 (1965).
52б *J K Crandall, L H C Lin,* J Org. Chem **33,** 2375 (1968).
52в *R. P. Thummel, B. Rickborn,* J Org. Chem **36,** 1365 (1971)
52г *C. C Price, D D Carmelite,* J Am Chem Soc **88,** 4039 (1966).
53 *J. M Coxon, M P. Hartshorn W. J. Rae,* Tetrahedron **26,** 1091 (1970).
54 *B Rickborn, R M Gerkin* J Am Chem Soc **93,** 1693 (1971).
55 *H Hart, L R Lerner,* J Org Chem **32,** 2669 (1967).
56 *R. N McDonald, I E Tabor,* J Am Chem Soc **89,** 6573 (1967)
57 *K I Wilkerson, J I Coburn, M F Herr,* J Org Chem. **32,** 3934 (1967).
58. *R. G Carlson, J K Pierce* J Org Chem **36,** 2319 (1971).
59 *K L Williamson, W. S Johnson,* J Org Chem **26,** 4563 (1961).
60 *R. U Lemieux E von Rudloff,* Can. J Chem **33,** 1701, 1710 (1955); *E von Rudloff,* Can J Chem. **33,** 1714 (1955)
61 *R Parry D S Allen, Jr., R U. Lemieux, W. S. Johnson,* J Org Chem **21,** 478 (1956)
62 *H Vorbrüggen C Dierassi,* J Am Chem Soc **84,** 2990 (1962).
63 *W G Dauben L E Friedrich,* J Org. Chem **37,** 241 (1972)
63а *R. Parry D. S Allen, Jr., R U. Lemieux, W. S Johnson,* J Org Chem **21,** 478 (1956)
63б *R. U Lemieux E von Rudloff,* Can J Chem **33,** 1701 (1955).
63в *M G Reinecke L R Kray, R. F Francis,* J Org Chem. **37,** 3489 (1972).
63г *M S Read J F Castle,* Org Synth **42,** 44 (1962)
63д *O Grummitt P Egan, A Buck,* Org Synth **III,** 449 (1955) [COII. **4,** 142 (1953)].
64 *J Roček J C Drozd* J Am Chem Soc **92,** 6668 (1970)
65 *A K. Awasthy, J. Roček,* J Am Chem Soc **91,** 991 (1969).
66а *P. S Bailey* [illegible] Rev **58,** 925 (1958)
66б *R W. Murray* Acc Chem Res **1,** 313 (1968).
67 *P R. Story E A Whited, J A Alford,* J Am Chem Soc **94,** 2143 (1972).
68. *P. S. Bailey, J A Thompson B A Shoulders,* J Am Chem Soc **88,** 4098 (1966).
69 *L. A Hull, I C Hisatsune J Heicklen* J Am Chem Soc **94,** 4856 (1972).
70. *L. J. Durham, F. L Cr*[illegible] J Org Chem **33,** 1629 (1968).

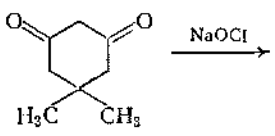
71 *P R Story, J. A. Alford, W. C. Ray, J. R. Burgess,* J Am Chem Soc. 93, 3044 (1971)
72. *F. L. Greenwood, L J Durham,* J Org Chem 34, 3363 (1969).
73 *S Fliszár, J Carles,* J Am Chem Soc. 91, 2637 (1969)
74. *N. L. Bauld, J A. Thompson, C E. Hudson P S Bailey,* J. Am. Chem Soc. 90, 1822 (1968). *R. P. Lattimer, R L Kuczkowski, C W Gilles,* J. Am. Chem. Soc. 96, 348 (1974)
75 *J Renard, S Fliszár,* J Am Chem Soc 92, 2628 (1970).
76 *S Fliszár, J. Carles,* J Am Chem Soc 91, 2637 (1969)
77 *W. P. Keaveney, M. G Berger, J. J Pappas,* J Org Chem 32, 1537 (1967).
78. *J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher, M. Berger,* Tetrahedron Lett, 4273 (1966).
79 *J. J. Pappas, W. P Keaveney, M Berger, R V Rush,* J. Org Chem. 33, 787 (1968).
80 *W. S Knowles, Q. E Thompson,* J. Org. Chem 25, 1031 (1960).
81 *A. Furlenmeier, A Fürst, A Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert,* Helv Chim Acta, 50, 2387 (1967)
82 *R H Callighan, M H Wilt,* J Org Chem 26, 4912 (1961).
83 *A L Henne, P. Hill* J Am Chem Soc 65, 752 (1943).
84 *F L Greenwood,* J Org Chem 20, 803 (1955).
84a *R H. Callighan, M H Wilt,* J Org. Chem 26, 4912 (1961).
84b *W. E. Noland, J. H. Sellstedt,* J Org. Chem 31, 345 (1966).
84c *J J. Pappas, W P. Keaveney, M Berger, R V. Rush,* J Org Chem. 33, 787 (1968).
84d *M I. Rueppel, H Rapoport,* J. Am. Chem Soc. 94, 3877 (1972).
84d *J. E. Franz, W. S. Knowles, C. Osuch,* J Org. Chem 30, 4328 (1965).
84e *J L. Eichelberger, J K Stille,* J Org Chem. 36, 1840 (1971)
85 *C A Bunton,* in Oxidation in Organic Chemistry, *K B. Wiberg* (ed), Academic Press, New York NY, pp 367—388; *A S Perlin,* in Oxidation, R. L. Augustine (ed.), Marcel Dekker New York, NY, 1969, pp 189 204
86 *C C Price, M Knell,* J. Am Chem Soc 64, 552 (1942).
87 *C A Bunton, V. J. Shiner, Jr ,* J Chem. Soc 1593 (1960)
88 *C A. Bunton,* in. Oxidation in Organic Chemistry, K Wiberg (ed), Academic Press, New York, NY, 1965, pp 398—405, *W. S. Trahanovsky, J. A. Gilmore, P C Heaton,* J Org Chem 38, 760 (1973).
89 *R. Criegee, E. Höger, G. Huber, P Kruck, F Marktscheffel, H. Schellenberger,* Justus Liebigs Ann. Chem 599, 81 (1956)
90 *R A Sheldon, J. K Kochi,* Org React 19, 279 (1972).
91 *J. K. Kochi, J. D Bacha,* J Org Chem 33, 2746 (1968).
92 *J. D. Bacha, J. K Kochi,* Tetrahedron 24, 2215 (1968).
93 *C. V. Wilson,* Org React 9, 332 (1957) [OP, 9, 445 (1959)].
94 *J S Meek, D T. Osuga,* Org Synth. V, 126 (1973)
95 *A. McKillop, D. Bromley, E C. Taylor,* J Org Chem 34, 1172 (1969)
96 *E. Grovenstein, Jr , D. V. Rao J. W. Taylor,* J Am Chem Soc, 83, 1705 (1961).
97 *R. Criegee, E Buchner,* Chem Ber 73, 563 (1940)
98 *J. L Leffler,* J Org Chem 16, 1785 (1951)
99. *K B. Wiberg, R D Geer,* J Am Chem. Soc 87, 5202 (1965). *J. Roček, A Riehl,* J Am Chem Soc 89, 6691 (1967)
100 *K B Wiberg, O Aruline, A. Gatzke,* J. Org Chem 37, 3229 (1972).
101 *J. Roček, A Riehl,* J Org Chem 32, 3569 (1967)
102 *R Criegee,* in Oxidation in Organic Chemistry, K. B. Wiberg (ed), Academic Press, New York, NY 1965, pp 305 312
103. *J D Cocker, H. B. Henbest, G. H. Phillips, G. P. Slater, D. A. Thomas,* J Chem Soc , 6 (1965)
104 *E Vedejs,* J Am Chem Soc 96, 5945 (1974)
105. *K B. Wiberg,* Oxidation in Organic Chemistry, Academic Press, New York, NY, 1965, pp. 172 178.
106 *J A Pearl,* Org Synth IV, 972 (1968) [COT 4, 119 (1953)]
107 *Y Ogata, Y Sawaki,* J Org Chem 37, 2963 (1972).
108. *C. H Hassall,* Org React 9, 73 (1957) [OP, 9, 82 (1959)]
109. *H O House* Modern Synthetic Reactions Second Edition, *W. A Benjamin,* Menlo Park, CA, 1972, p 325
110. *P A S Smith* in Molecular Rearrangements P de Mayo (ed), Interscience, New York NY, p 584
111. *W F Doering L Speers,* J Am Chem Soc 72, 5515 (1950)
112. *M F Hawthorne W D Emmons, K. S M Cullum,* J Am Chem Soc 80, 6393 (1958) *J Meinwald, E Frauenglass,* J Am Chem Soc 82, 5235 (1960)
112a *T. H Parliment M W Parliment, J S. Fagerson* Chem Ind 1845 (1966)
112b *P. S Starcher, B Phillips,* J Am Chem Soc 80, 4079 (1958).
112c *S A Monti, S S Yuan,* J Org Chem 36, 3350 (1971)
112d *J Meinwald, E Frauenglass,* J Am Chem Soc 82, 5235 (1960).
112d *W D Emmons G. B Lucas,* J Am Chem Soc 77, 2287 (1955).
112e *K B Wiberg R W Ubersax,* J Org Chem 37, 3827 (1972).
113. *C. H. Hassall,* Org React 9, 73 (1957) [OP, 9, 104 (1959)].

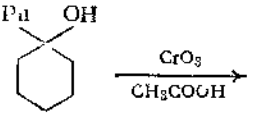
114. *N. C. Deno, W. E. Billups, K. E. Kramer, R. R Lastomirsky*, J. Org. Chem. **35**, 3080 (1970).
115. *J. N. Gardner, T. L. Popper, F. E. Carlon, O. Gnoj, H. L. Herzog*, J. Org. Chem. **33**, 3695 (1968)
116. *J. N. Gardner, F. F. Carlon, O Gnoj*, J. Org. Chem. **33**, 3294 (1968).
117 *G. A. Russell, A. G Bemis*, J. Am Chem. Soc. **88**, 5491 (1966)
118. *G. Büchi, K F Matsumoto, H. Nishimura*, J. Am Chem Soc. **93**, 3299 (1971)
119. *R. Volkmann, S Danishefsky, J. Eggler, D. M. Solomon*, J Am. Chem Soc. **93**, 5576 (1971).
120. *E. N. Trachtenberg*, in Oxidation, R. L. Augustine (ed), Marcel Dekker, New York, NY, 1969
121. *E. J. Corey, J P Schaefer*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 918 (1960)
122 *C. C. Hach, C V. Banks, H. Diehl*, Org Synth **IV**, 229 (1963) [СОП, 4, 213 (1953)]
123 *H A. Riley A R Gray*, Org Synth **II**, 509 (1943) [СОП. 2, 507 (1949)].
124 *L. T. Sandborn E W Bonsquet*, Org. Synth I, 512 (1932) [СОП, 1, 412 (1949)].
125 *L. I. Smith, W. W. Prichard, I J. Spillane*, Org Synth. **III**, 802 (1955) [СОП 3, 182 (1952)].
126. *W. G Dauben, M. Lorber D. S. Fullerton*, J Org Chem 34, 3587 (1969).
127. *K B Wiberg, S D. Nielsen*, J Org Chem **29**, 3353 (1964).
128. *A. Nickon, J. F. Bagli*, J. Am Chem Soc. **83**, 1498 (1961)
129. *A. P. Schaap, G R. Faler*, J Am Chem Soc **95**, 3381 (1973); *N. M. Hasty, D. R. Kearns*, J Am Chem Soc **95**, 3380 (1973); *W. Fenical, D. R Kearns, P. Radlick*, J Am Chem Soc **95**, 7888 (1973).
130. *C. S. Foote, T. T. Fujimoto, Y C Chang*, Tetrahedron Lett, 45 (1972).
131. *D. R. Kearns*, Chem Rev. 71, 395 (1971).
131*a* *C. S. Foote, S Wexler*, J Am Chem. Soc **86**, 3880 (1964).
131*б*. *C S. Foote, S. Wexler*, J Am Chem. Soc. **86**, 3879 (1964)
131*в* *R. W. Murray, M L. Kaplan*, J Am Chem Soc. **90**, 537 (1964).
131*г*. *H. H. Wasserman, J. R. Scheffer J L. Cooper*, J. Am Chem Soc **94**, 4991 (1972).
132. *P. B. Merkel, D. R. Kearns*, J Am Chem Soc **94**, 1029, 7244 (1972).
133. *K. R. Kopecky, H J. Reich*, Can J Chem **43**, 2265 (1965)
134. *C. S. Foote, R. W. Denny*, J Am Chem Soc. **93**, 5162 (1971).
135 *F. A. Litt, A. Nickon* Oxidation of Organic Compounds — III. Advances in Chemistry Series, № 77, Amer. an Chemical Society, Washington, DC, 1968, pp 118 – 132.
136. *W. Fenical, D R Kearns, P Radlick*, J Am. Chem. Soc. **91**, 3396 (1969).
137. *S. Mazur, C. S. Foote*, J. Am Chem Soc **92**, 3225 (1970)
138 *P. D. Bartlett, I P Schaap*, J Am. Chem Soc., **92**, 3223 (1970).
139. *C. S. Foote, S Wexler, W. Ando, R. Higgins*, J. Am Chem Soc **90**, 975 (1968).
140 *C. H. Foster, G A. Berchtold*, J Am. Chem Soc **94**, 7939 (1972).
140*а* *C. S. Foote, S Wexler, W Ando, R. Higgins*, J. Am Chem. Soc **90**, 975 (1968).
140*б* *R. W. Murray, M L Kaplan*, J. Am. Chem. Soc **91**, 5358 (1968).
140*в* *K. Gollnick, G Schade*, Tetrahedron Lett, 2335 (1966).
140*г*. *R. A. Bell, R. E. Ireland, L N. Mander*, J Org Chem **31**, 2536 (1966).
141. *E. N Trachtenberg*, in Oxidation, V. I, R. L Augustine (ed), Marcel Dekker, New York, NY, 1969, p. 119—187.
142. *J. P. Schaefer, B Horvath, H. P Klein*, J Org Chem **33**, 2647 (1968).
143 *E. N. Trachtenberg, C H Nelson, J. R. Carter*, J. Org Chem **35**, 1653 (1970).
144. *U. T. Bhalerao H. Rapoport*, J Am Chem Soc **93** 4835 (1971)
145. *K. B Sharpless, R F. Lauer*, J. Am Chem Soc **94**, 7154 (1972).
146. *J. Colonge, M. Reymermier*, Bull Soc Chim Fr, 1531 (1955).
147 *K. B. Sharpless, R. F. Lauer*, J Org Chem **39**, 429 (1974)
147*а* *R. B Woodward, T. J. Katz*, Tetrahedron **5**, 70 (1959)
147*б* *E. N. Trachtenberg, J. R. Carver*, J Org Chem. **35**, 1646 (1970).
147*в* *U. T. Bhalerao, H Rapoport*, J Am Chem Soc. **93**, 4835 (1971).
148. *R. Stewart*, in Oxidation in Organic Chemistry, K B Wiberg (ed), Academic Press, New York, NY, 1965, pp 36—41; *J. I Brauman, A. J. Pandell*, J. Am Chem. Soc. **92**, 329 (1970)
148*а*. *H. T Clarke, F. R Taylor*, Org Synth. **II**, 135 (1943) [СОП, 2, 556 (1949)]
148*б*. *L. Friedman*, Org Synth **43**, 80 (1963), *L Friedman, D. L. Fishel, H. Shechter*, J. Org Chem 30, 1453 (1965)
148*в*. *J. Cason*, Org Synth **III**, 3 (1955) [СОП, 3, 79 (1952)]
148*г*. *A. W Singer S M McElvain* Org Synth **III**, 740 (1955) [СОП, 3, 145 (1952)].
148*д*. *T. Nishimura* Org. Synth **IV**, 713 (1963).
149. *R. C. Bingham P v. R Schleyer*, J Org Chem **36**, 1198 (1971).
150. *K. B. Wiberg, G Foster*, J Am Chem. Soc **83**, 423 (1961)
151. *V. M. Mićović, R I. Mamuzić, D. Jeremić, M. L Mihailović*, Tetrahedron **20**, 2279 (1964).
152 *K. Heusler, J Kalvoda*, Angew Chem. **76**, 518 (1964)
153 *D. H. R. Barton, J. Beaton, L. E. Geller, M. M Pechet*, J Am Chem Soc. **83**, 4076 (1961).

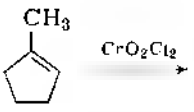
ЗАДАЧИ

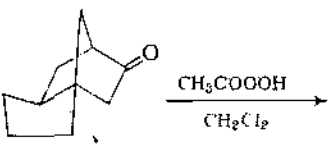
(Литература к задачам приведена на стр. 440)

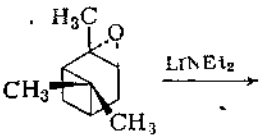
— **9.1.** Укажите продукты, ожидаемые в каждой из следующих реакций.

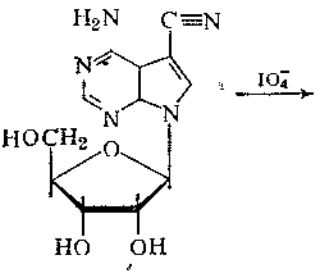
(*а*) 

(*б*) 

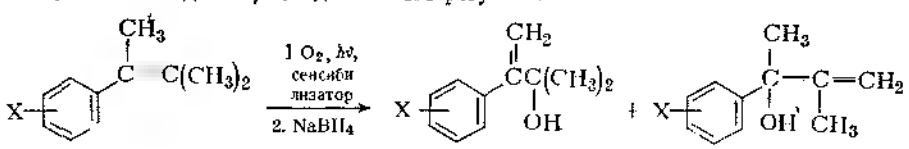
(*в*) 

(*г*) 

(*д*) 

(*е*) 

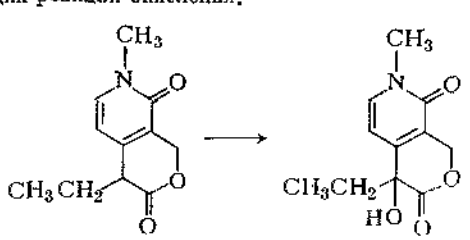
— **9.2.** Если стиролы общей формулы (7) подвергнуть фотоокислению с последующим восстановлением, то продуктом реакции оказывается смесь спиртов (8) и (9). Соотношение спиртов (8) : (9) почти неизменно и равно 2,6 : 1 для девяти замещенных стиролов с заместителями X, изменяющимися по своей электронодонорной способности от *п*-метокси- до *п*-цианогруппы. Какой вывод о переходном состоянии в реакции фотоокисления можно сделать, исходя из этого результата?

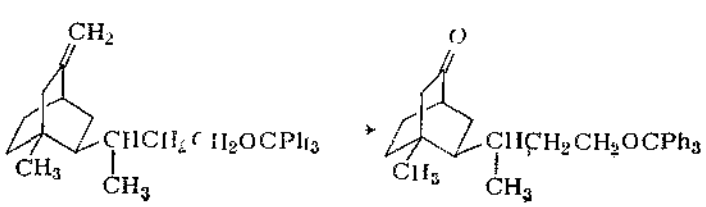


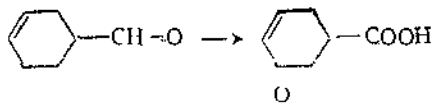
7 8 9

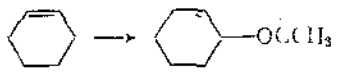
— **9.3.** 4-Метилциклогексен обнаруживает низкую стереоселективность при эпоксидировании, преобладает *транс*-эпоксид (54 : 46) *цис*-4,5-Диметилциклогексен образует преимущественно (с соотношением 87 : 13) *транс,транс*-4,5-диметилциклогексеноксид. Объясните причины различий.

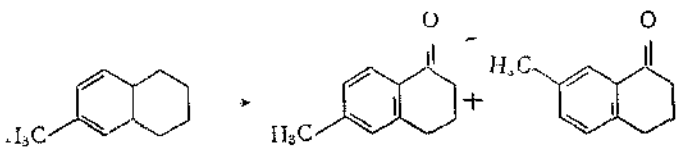
— **9.4.** Перечислите окисляющие агенты, которые можно использовать в каждой из следующих реакций окисления:

(*а*) 

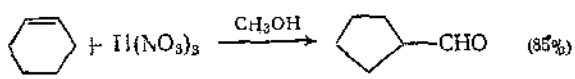
(*б*) 

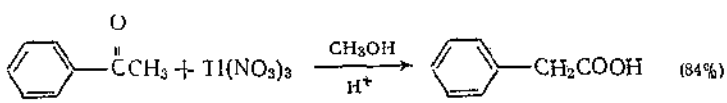
(в) 

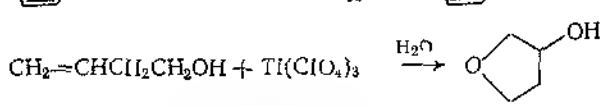
(г) 

(д) 

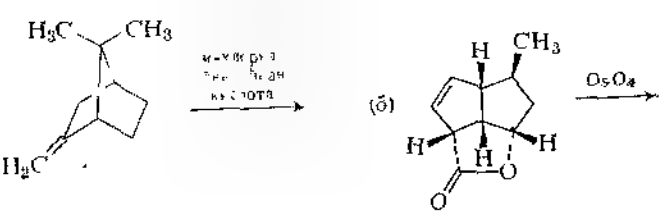
— 9.5. Предложите приемлемые механизмы следующих реакций окисления, осуществляемых солями таллия(III).

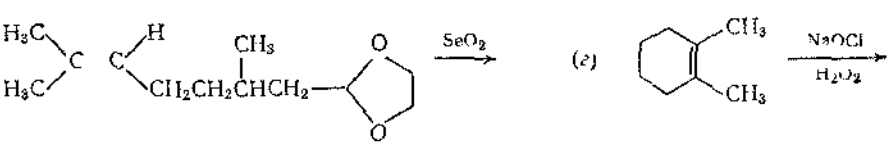
(а) 

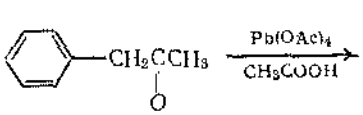
(б) 

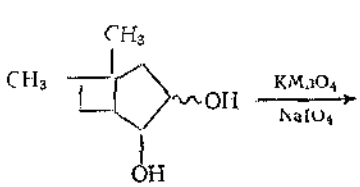
(в) 

— 9.6. Предскажите, к каким продуктам приведут следующие реакции окисления. Постарайтесь оговорить стереохимию реакции, если *возможно образование стереоизомеров.*

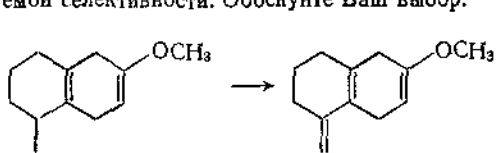
(а) 

(в) 

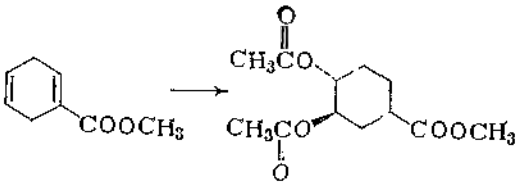
(д) 

(е) 

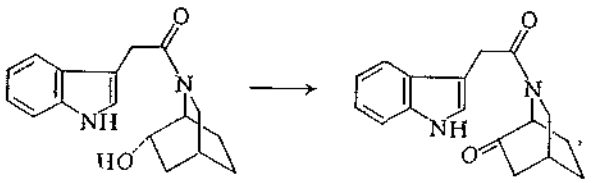
— 9.7. При окислении каждой из следующих молекул необходим тщательный контроль условий реакций, *чтобы предотвратить возможность изменений в других фрагментах* молекулы. Предложите для каждого случая оптимальный реагент для достижения требуемой селективности. Обоснуйте Ваш выбор.

(а) 

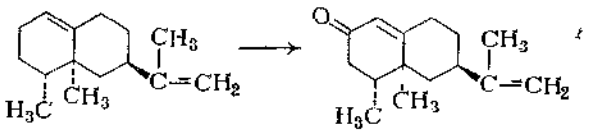
(б)



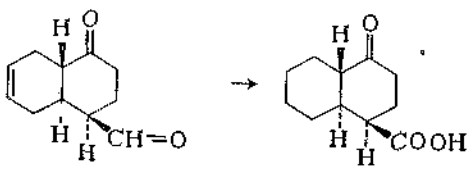
(в)



(г)



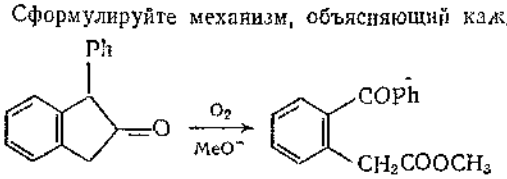
(д)



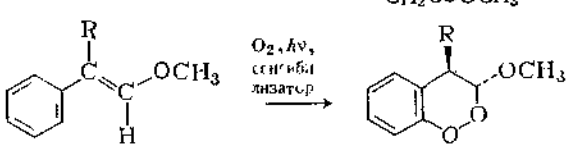
— 9.8. При окислении изомерных циклогексанолов хромовой кислотой аксиальные гидроксильные группы реагируют быстрее, чем экваториальные. Например, *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанол в 3,2 раза менее активен, чем *цис*-изомер. В случае *цис*- и *транс*-3,3,5-триметилциклогексанола различие еще больше: *транс*-спирт активнее *цис*-изомера более чем в 35 раз. Согласуются ли эти данные с механизмом, приведенным на с. 309? Какую дополнительную информацию о механизме реакции можно получить из этих данных? Дайте объяснения.

— 9.9. Сформулируйте механизм, объясняющий каждую из следующих реакций:

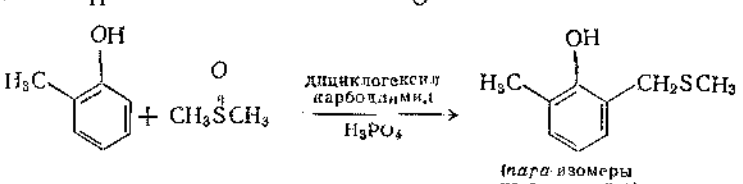
(а)



(б)

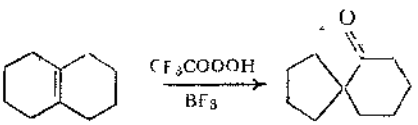


(в)

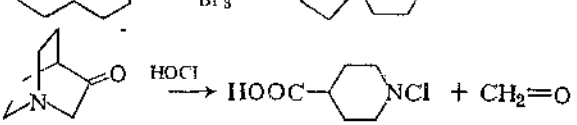


(*пара*-изомеры не образуются)

(г)

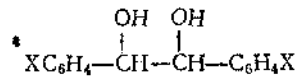


(е)



— **9.10.** Описан прямой метод превращения альдегидов в сложные эфиры. Он применим к α,β-ненасыщенным и ароматическим альдегидам. При проведении реакции перемешивают в течение нескольких часов альдегид с цианидом натрия и диоксидом марганца(IV) в метанольном растворе, содержащем немного уксусной кислоты. Продуктом реакции является метиловый эфир α,β-ненасыщенной или ароматической карбоновой кислоты. Укажите, что определяет эффективность этой методики.

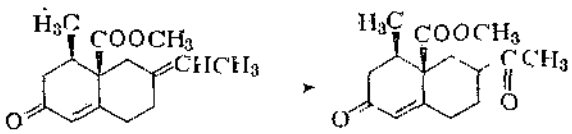
— **9.11.** Помимо $Pb(OAc)_4$ и периодат-ионов, существует еще один реактив, вызывающий расщепление гликолей, а именно, церий(IV)аммонийнитрат (CAN). Проведено несколько сравнительных исследований активности $Pb(OAc)_4$ и CAN в уксусной кислоте. Ниже приведены данные по зависимости реакционной способности от структуры для этих двух окислителей. Можете ли Вы предложить механизм окисления с помощью CAN?



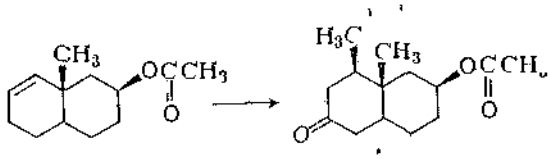
X	Относительные скорости реакции с		X	Относительные скорости реакции с	
	$Pb(OAc)_4$	CAN		$Pb(OAc)_4$	CAN
n-CH_3	2,6	1,0	*n*-Br	0,45	1,1
м-CH_3	1,8	1,8	*м*-Cl	0,24	1,4
H (*мезо*)	1,0	1,0	*n*-NO_2	0,062	1,2
H (*DL*)	8,3	0,9	H (монометиловый эфир диола)	0,17	0,05
n-Cl	0,40	1,8			

— **9.12.** Предложите методы проведения указанных ниже синтезов. Для этого может потребоваться несколько стадий, но в каждом случае по меньшей мере одна из них должна заключаться в окислении.

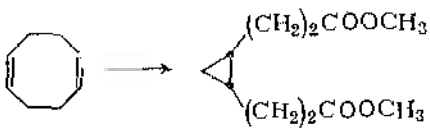
(а)



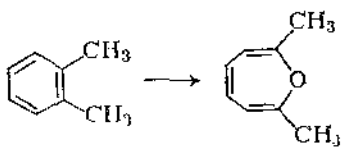
(б)



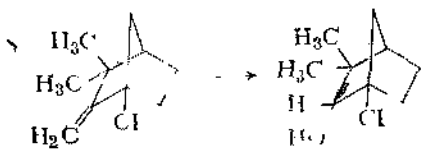
(в)



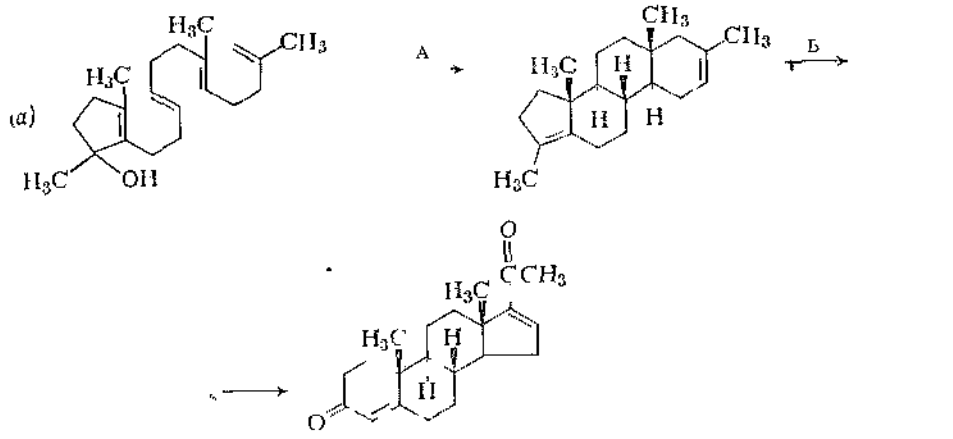
(г)

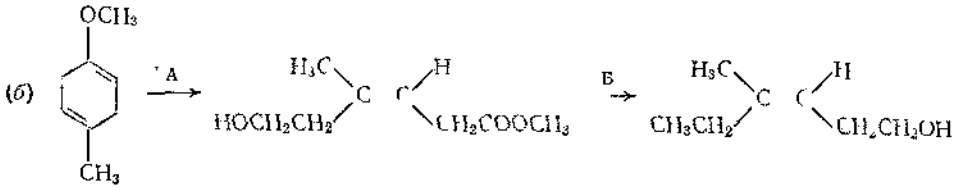


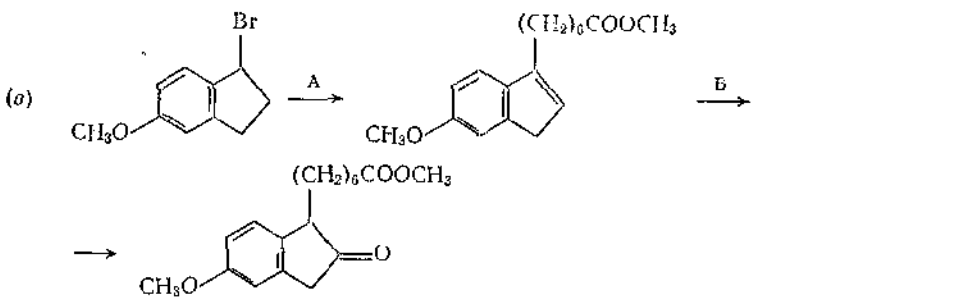
(д)

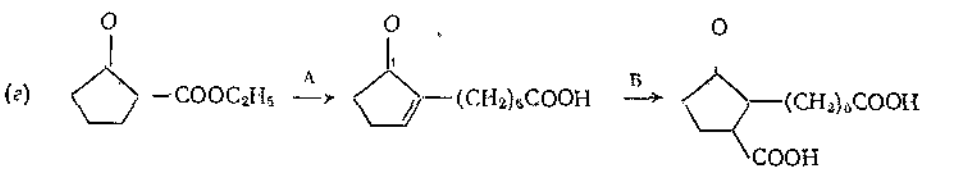


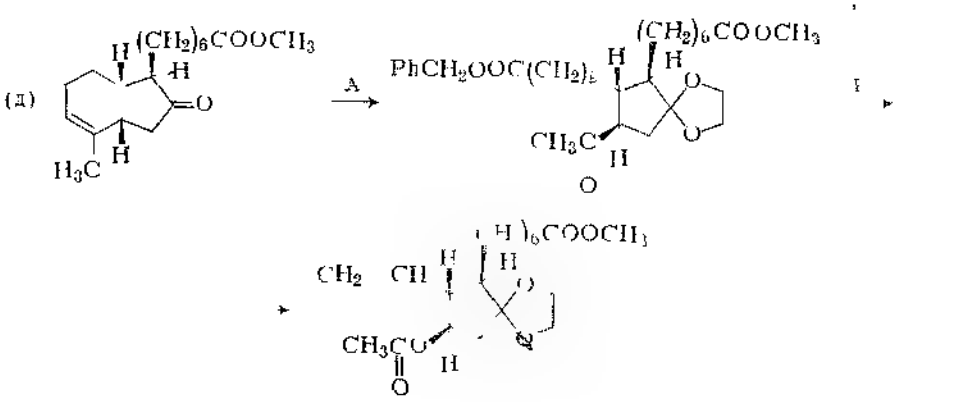
9.13. Ниже представлены схемы нескольких многостадийных синтезов, в которых используется окисление. Укажите реагенты или последовательности реакций, с помощью которых можно осуществить каждое из помеченных буквами превращений. Для этого может потребоваться до четырех стадий.

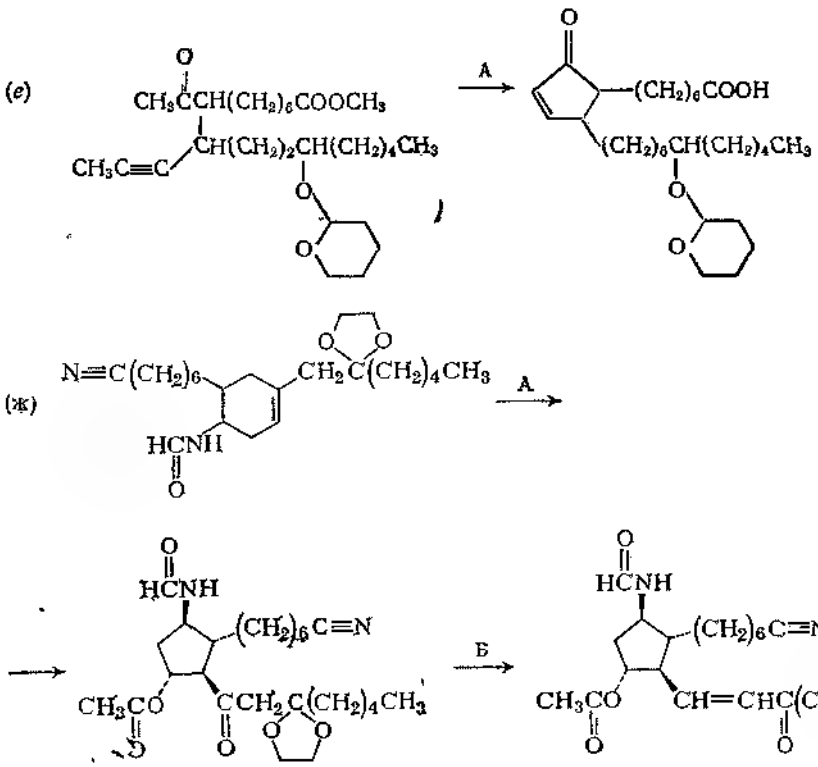




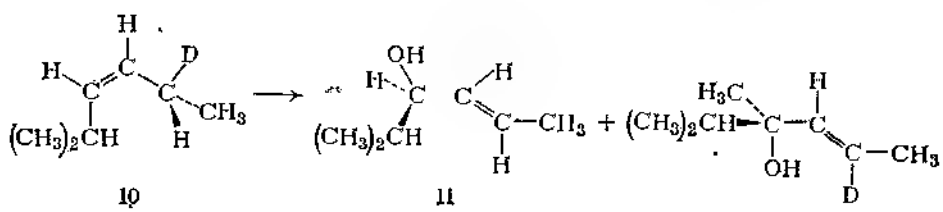








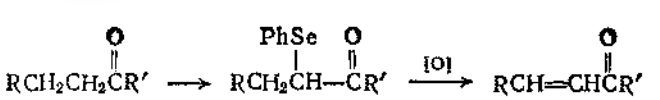
— 9.14. Исследовалось окисление оптически чистого алкена (10) синглетным кислородом. Основным продуктом реакции (после восстановления промежуточного гидропероксида) оказался спирт (11). Продукт, имеющий *R*-конфигурацию, содержит водород и не содержит дейтерия при атоме С-4. Продукт с *S*-конфигурацией содержит только дейтерий при атоме С-4. Оба продукта образуются в равных количествах. С каким механизмом окисления синглетным кислородом лучше согласуется этот результат — с «синхронным» или с «перэпоксидным»?



10 11

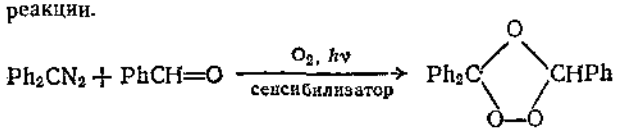
— 9.15. Фотоокисление 2,5-диметилгексадиена-2,4 при низких температурах приводит к нестабильному аддукту, который разлагается при температуре несколько выше комнатной, образуя ацетон и 4-метилпентен-2. Напишите структуру этого продукта. Можно ли считать обычным образование продуктов этого типа из диенов? Если нет, то в чем может заключаться необычность данного соединения?

— 9.16. Разработан метод введения двойной углерод-углеродной связи в α,β-положение к карбонильной группе. Сначала кетон, альдегид или эфир превращают в α-фенилселенидное производное, обычно реакцией с PhSeCl. Далее это производное обрабатывают пероксидом водорода или периодат-ионами:

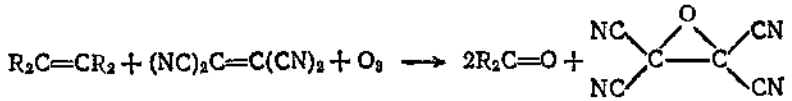


Предложите в общем виде механизм, который мог бы объяснить эту реакцию.

— **9.17.** Описан метод синтеза озонидов без использования озона. Он заключается в фотосенсибилизированном окислении раствора диазосоединения и альдегида. Предложите механизм реакции.

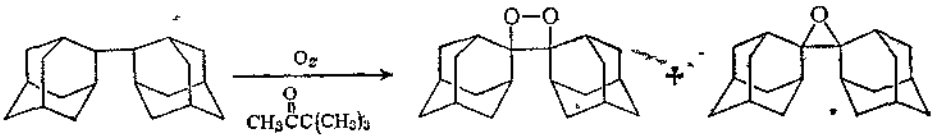


— **9.18.** Переокисление карбонильных соединений при озонолизе можно предотвратить добавлением к реакционной смеси тетрацианэтилена. Стехиометрия реакции такова:



Предложите приемлемый механизм, с помощью которого можно было бы объяснить влияние тетрацианэтилена. Согласуется ли Ваш механизм с тем фактом, что именно тетрацианэтилен является особенно эффективным алкеном для этой цели? Объясните *причины такой эффективности.*

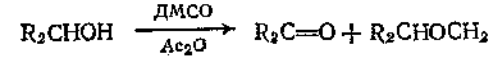
— **9.19.** Исследования механизма окисления синглетным кислородом были проведены на адамантилиденадамантане (12). При проведении реакции в метил-*трет*-бутилкетоне, используемом в качестве растворителя, обнаружены показанные ниже продукты реакции:



12

Какое отношение этот результат имеет к вопросу о перэпоксидном интермедиате в реакциях окисления синглетным кислородом?

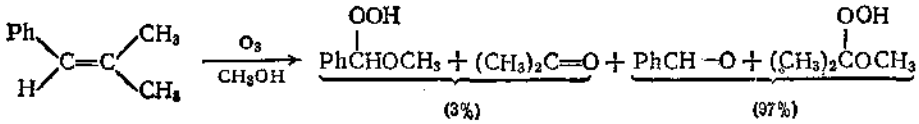
— **9.20.** При окислении спиртов смесью диметилсульфоксида с уксусным ангидридом часто образуются метилтиометиловые эфиры:



Напишите механизм реакции, с помощью которого можно было бы объяснить образование этих побочных продуктов.

— **9.21.** Получены следующие количественные данные по озонолизу замещенных стиролов в растворе CCl_4: $\rho = -0{,}91$; $\Delta E_a \approx 11{,}5$ ккал/моль; $\Delta S^{\neq} \approx 18 \pm 2$ э. е. Реакция имеет первый порядок как по стиролу, так и по озону, если за реакцией следят по исчезновению озона. Могут ли эти данные дать информацию о том, какая стадия в механизме озонолиза, представленном на схеме 9.10, определяет скорость реакций?

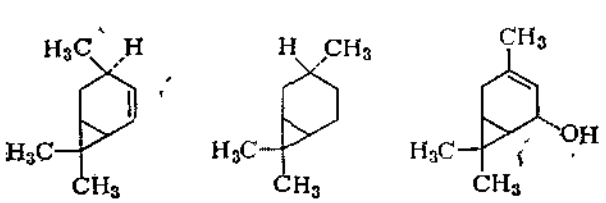
— **9.22.** Замечено, что при озонировании несимметричных олефинов в метаноле часто один тип раскрытия сильно преобладает над другим, например:



(3%) (97%)

Как можно объяснить этот пример региоселективного расщепления?

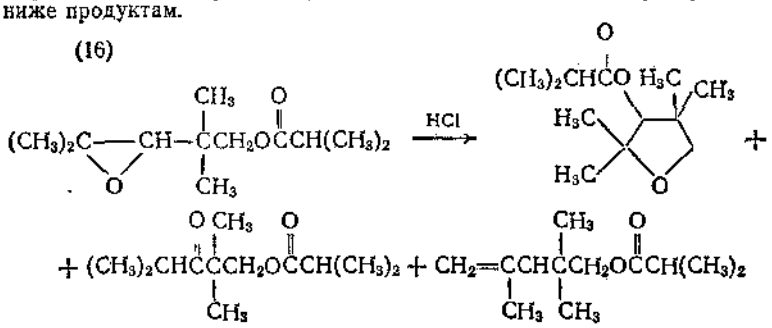
— **9.23.** Показано, что стереоизомеры (13) и (14) сильно отличаются по реакционной способности по отношению к синглетному кислороду. Изомер (13) окисляется до (15), тогда как изомер (14) не реагирует в аналогичных условиях. Объясните причины различий.



13 14 15

— 9.24. Обработка эпоксиэфира (16) хлористым водородом в эфире приводит к показанным ниже продуктам.

(16)



(5%)

Напишите механизм, который мог бы объяснить образование основных продуктов и предложите осуществимые эксперименты, с помощью которых его можно было бы проверить.

— 9.25. Предскажите, к каким продуктам приведет раскрытие двух стереоизомерных эпоксидов, полученных из лимонена, в реакциях с (а) уксусной кислотой, (б) диметиламином и (в) алюмогидридом лития.

— 9.26. Окисление трет бутилфенилкарбинола реагентом, содержащим хром(VI), приводит к бензальдегиду и *трет* бутиловому спирту, наряду с основным продуктом — *трет*-бутилфенилкетоном. При использовании Ce^{III} и Ce^{IV} в очень низких концентрациях образование этих продуктов сильно подавляется, и скорость реакции несколько уменьшается. Предложите механизм, с помощью которого можно было бы объяснить влияние добавок ионов Ce на состав продуктов реакции.

ГЛАВА 10

МНОГОСТАДИЙНЫЕ СИНТЕЗЫ

В предыдущих главах рассматривались реакции, которые играют важную роль в органических синтезах. Хотя во многих случаях затрагивались вопросы синтеза, о многостадийных синтезах было сказано мало определенного. В этой главе внимание сосредоточено именно на многостадийных синтезах с использованием знаний о химических реакциях, описанных в предыдущих главах. В настоящее время задачей органической синтетической химии чаще всего является синтез *многофункциональных молекул* *. Многостадийный синтез требует планирования с учетом возможности осуществления необходимых реакций в присутствии функциональных групп, имеющихся в молекуле.

В разд. 10.1 и 10.2 «Защитные группы» и «Синтетические эквиваленты функциональных групп» мы рассмотрим пути временного изменения функциональных групп, которые могли бы мешать при реакциях других групп в молекуле. В разд. 10.3 «Асимметрический синтез» мы проиллюстрируем, как стереохимия одного фрагмента молекулы может влиять на стереохимическое направление реакции в других частях молекулы. В разд. 10.4 «*Стратегия синтеза*» *мы иллюстрируем планирование* и выполнение многостадийных синтезов примерами из современной литературы.

10.1. ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ

Лучшим вариантом многостадийного синтеза будет тот, в котором на каждой стадии затрагивается только группировка, превращение которой необходимо. Однако часто случается, что реагент, необходимый для определенного превращения, реагирует не только с нужной функциональной группой, но и с другой группировкой в молекуле. В таких случаях необходимо временно изменить эту группировку таким образом, чтобы сделать ее инертной по отношению к реагенту, сохраняя, однако, возможность регенерировать ее на одной из последующих стадий.

При выборе *защитной группы* необходимо учитывать 1) природу защищаемой группы; 2) условия реакции, в которых защитная группа должна проявлять свой маскирующий эффект и, соответственно, в которых она наиболее устойчива; 3) условия, которые можно использовать при снятии защитной группы. Не существует универсальных защитных групп даже для одной и той же функциональной группы. Однако искусство синтеза в настоящее время находится на высоком уровне, и наличие многих взаимно дополняющих защитных групп создает большие возможности маневра при планировании синтеза сложных молекул.

В следующих разделах описаны некоторые защитные группы, которые часто используются для наиболее распространенных функциональных групп.

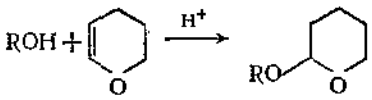
10.1.1. ЗАЩИТА ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Обычным требованием в синтезе является защита гидроксильной группы путем получения какого-либо производного, не имеющего ак-

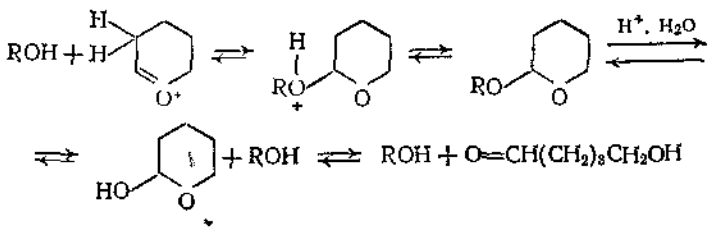
* Речь идет о молекулах, в состав которых входит несколько различных функциональных групп; обычно их называют *гетерофункциональными*. — *Прим. ред.*

тивного водорода. Это требование появляется в реакциях с реактивом Гриньяра или другим металлорганическим реагентом. Активный водород гидроксильной группы будет разрушать один эквивалент сильно основного металлорганического реагента и, возможно, вообще оказывать *на реакцию неблагоприятное влияние.*

Так как эфирная связь в простых эфирах обычно инертна по отношению к металлорганическим соединениям, превращение спирта в простой эфир является привлекательным способом защиты гидроксильной функции. Выбор подходящей эфирной группы в основном определяется условиями, в которых можно провести последующее отщепление защитной группы. Для того чтобы защитную группу можно было бы снять кислотным гидролизом в мягких условиях, применяют тетрагидропиранильную защиту [1]:

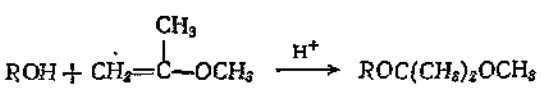


Защитную группу вводят катализуемым кислотой присоединением спирта к фрагменту винилового эфира, имеющемуся в дигидропиране. Тетрагидропиранильную группировку можно удалить действием разбавленного водного раствора кислоты. С химической точки зрения введение и удаление тетрагидропиранильной группы представляет собой обратимое, катализуемое кислотой, образование и гидролиз ацеталя (см. гл. 8.1 кн. 1):



Тетрагидропиранильная группа, как и другие ацетали и кетали, инертна по отношению к нуклеофильным реагентам и не изменяется в условиях гидридного восстановления, при реакциях с металлорганическими соединениями или реакциях в водном растворе, катализуемых основаниями.

Главным недостатком тетрагидропиранового эфира как защитной группы является образование асимметрического центра у С-2 тетрагидропиранового кольца при реакции со спиртом. Эта асимметрия не мешает, если спирт ахирален, так как образуется рацемат. Если же спирт имеет асимметрический центр в любой точке молекулы, то конденсация с дигидропираном может привести к смеси диастереомерных тетрагидропирановых эфиров, которые могут затруднять очистку и идентификацию. Одним из путей решения этой проблемы является использование вместо дигидропирана метилпропен-2-илового эфира:



Асимметрический центр не образуется, а ацеталь гидролизуется в более мягких условиях, чем те, которые требуются для тетрагидропирановых эфиров [2]. Этилвиниловый эфир также применяют в качестве защитной группы для гидроксила, хотя он, как и дигидропиран, также дает диастереомеры при использовании хирального спирта.

Простые алкильные группы не очень удобны для защиты гидроксильных функций в виде простых эфиров. Хотя их можно довольно

легко ввести реакцией алкилирования, последующее расщепление требует жестких условий, например действия концентрированной бромистоводородной кислоты, которая может вызвать дальнейшие реакции спиртовой группы. Исключением является *трет*-бутильная группа, которую иногда используют в качестве защитной группы. Вследствие устойчивости *трет*-бутильного катиона *трет*-бутиловые эфиры расщепляются в умеренно кислой среде.

Трифенилметильную (тритильную) группу удаляют в еще более мягких условиях, поэтому она является важной защитной группой для гидроксила. Эту группировку вводят реакцией спирта с трифенилметилхлоридом. Реакция протекает как S_N1-замещение. Удаление тритильной группы проводят в горячей водной уксусной кислоте. Удаление можно облегчить, если ввести в фенильные кольца электронодонорные заместители, например *п*-метоксигруппы [3]. Триарилметильные группы достаточно объемисты, поэтому обычно их можно ввести только в первичную спиртовую группу.

Бензильная группа может служить защитной группой для гидроксила, когда расщепление эфира нельзя проводить в кислой среде. Бензильная С—О-связь расщепляется при каталитическом гидрогенолизе [4] или действии натрия в жидком аммиаке [5]. Аллиловые эфиры также могут служить в качестве защитных групп. Аллиловые эфиры можно изомеризовать количественно *трет*-бутилатом калия в диметилсульфоксиде в пропениловые эфиры, которые очень лабильны по отношению к разбавленной кислоте [6]:

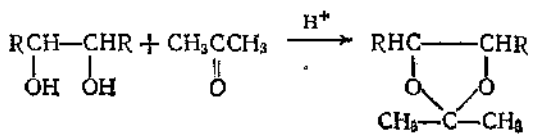
$$ROCH_2CH{-}CH_2 \xrightarrow[\text{ДМСО}]{\text{KOBu-трет}} ROCH{=}CHCH_3 \xrightarrow{H_3O^+} ROH + CH_3CH_2CH{=}O$$

Важную роль в качестве защитной группы для гидроксила играют силиловые эфиры [7]. Спирты можно легко превратить в триметилсиловые эфиры реакцией с триметилсилилхлоридом в присутствии амина или нагреванием с гексаметилдисилазаном:

$$ROH + (CH_3)_3SiCl \xrightarrow{R_3N} ROSi(CH_3)_3$$

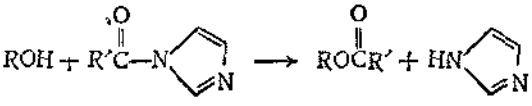
Эти соединения можно использовать, когда необходимо получить малополярное производное спирта. Однако триметилсилильная группа настолько легко удаляется в условиях гидролиза или нуклеофильного замещения, что ее использование в качестве защитной группы несколько ограничено. Увеличение объема при использовании диметил-*трет*-бутилсилильной группы повышает устойчивость силильной группы и позволяет использовать ее в качестве защитной в таких реакциях, как гидридное восстановление (диизобутилалюминийгидридом) и окисление Cr^{VI} (хромовой кислотой в ацетоне) [8]. Эта группировка вводится реакцией спирта с диметил-*трет*-бутилсилилхлоридом в диметилформамиде при использовании в качестве катализатора имидазола. Снятие защитной группы происходит в условиях гидролиза медленно, но оно ускоряется ионом фтора (добавляют тетра-*н*-бутиламмонийфторид в тетрагидрофуране).

Защита гидроксильных групп диолов имеет свои особенности. 1,2- и 1,3-Диолы образуют циклические ацетали и кетали с альдегидами и кетонами, если циклизации не мешает геометрия молекулы. Наиболее широко используются изопропилиденовые производные (ацетониды), образующиеся при реакции с ацетоном:

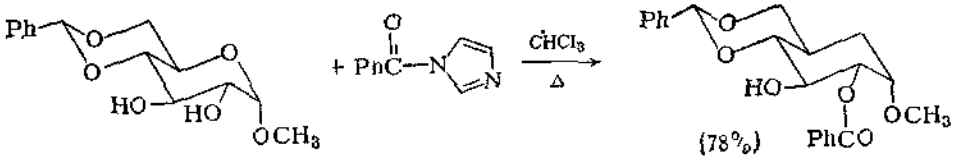


Поскольку образуется кеталь, то защитная группа, так же, как и тетрагидропиранильная, устойчива по отношению к основным и нуклеофильным реагентам, но легко снимается в водном растворе кислоты. Изопропилиденовую группу можно ввести конденсацией с ацетоном в кислой среде или обменом с 2,2-диметоксипропаном [9], также катализуемым кислотой. В качестве карбонильных компонентов для образования циклических ацеталей использовали также формальдегид, ацетальдегид и бензальдегид. Они действуют так же, как ацетон, и обычно не дают никаких преимуществ по сравнению с ацетоном. Использование ацетальдегида и бензальдегида неудобно, если гликоль имеет хиральный центр. В ацеталях, образуемых этими альдегидами, возникает новый хиральный центр, а это может приводить к образованию смеси диастереомеров.

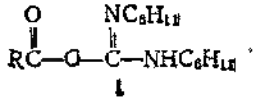
Защита спиртовой группы образованием сложного эфира иногда имеет преимущество перед ацетальной защитой, например тетрагидропиранильной. Обычно ацетали устойчивы к действию оснований и неустойчивы к кислотам, в то время как сложные эфиры в кислой среде более устойчивы, чем ацетали, но легко гидролизуются в щелочной среде. Сложные эфиры особенно удобны в реакциях окисления, но их нельзя использовать в реакциях с металлорганическими соединениями. В качестве защитных групп чаще всего используют ацетаты и бензоаты; они легко получаются реакцией незатрудненного спирта с уксусным ангидридом или хлористым бензоилом в присутствии пиридина или другого третичного амина. Использование реакционноспособных амидов, таких как N-ацилимидазолы (имидазолиды) позволяет проводить реакцию без добавления оснований [10]. Имидазолиды менее реакционноспособны,



чем соответствующие хлорангидриды кислот, и проявляют высокую селективность в реакциях с молекулами, имеющими несколько гидроксильных групп [11]:



Затрудненные гидроксильные группы ацилируют в специальных условиях. Проще всего увеличить реакционную способность гидроксильной группы превращением ее в алкоксильный ион с помощью сильного основания (например, *n*-BuLi, EtMgBr). Если это превращение провести не удается, то используют более реакционноспособные ацилирующие агенты. Очень реакционноспособные ацилирующие агенты генерируются *in situ* при смешивании карбоновых кислот с ангидридом трифторуксусной кислоты. Смешанные ангидриды проявляют повышенную реакционную способность вследствие высокой реакционной способности трифторацетата как уходящей группы [12]. Для активации карбоксильных групп используют также дициклогексилкарбодиимид, образующий аминоангидрид (1) (см. разд. 8.6 кн. 1):



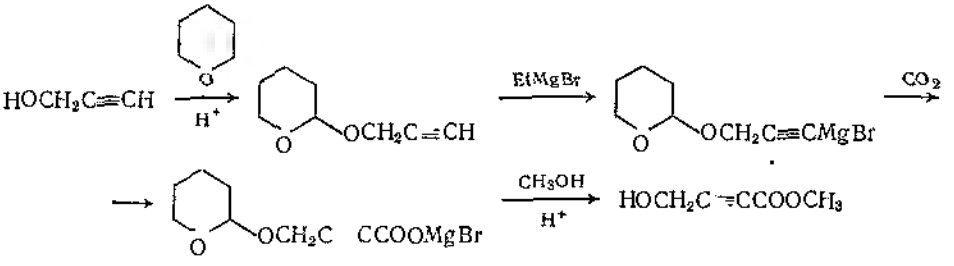
1

Циклические карбонаты, легко образующиеся из вицинальных диолов, можно использовать в дополнение к ранее описанным циклическим ацеталям. Эти эфиры обычно получают из N,N′-карбонилдиимидазола или переэтерификацией с использованием диэтилкарбоната. Эти реагенты предпочтительнее по эффективности и по удобству работы, чем фосген.

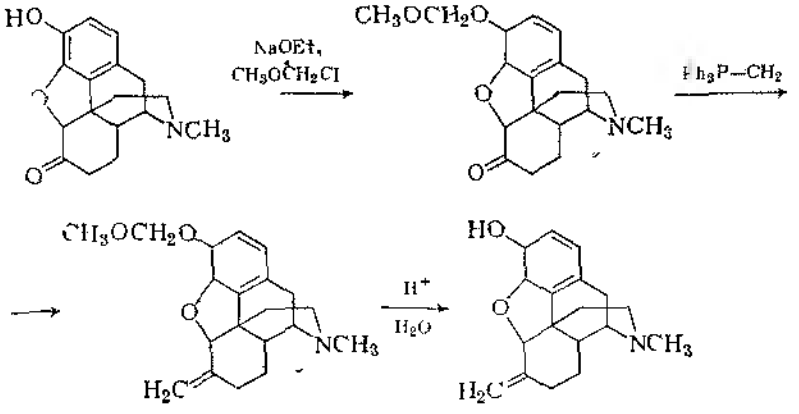
На схеме 10.1 приведены некоторые последовательности синтетических превращений, которые иллюстрируют защиту гидроксильной группы различными способами.

СХЕМА 10.1. ЗАЩИТА ГИДРОКСИЛЬНЫХ ГРУПП

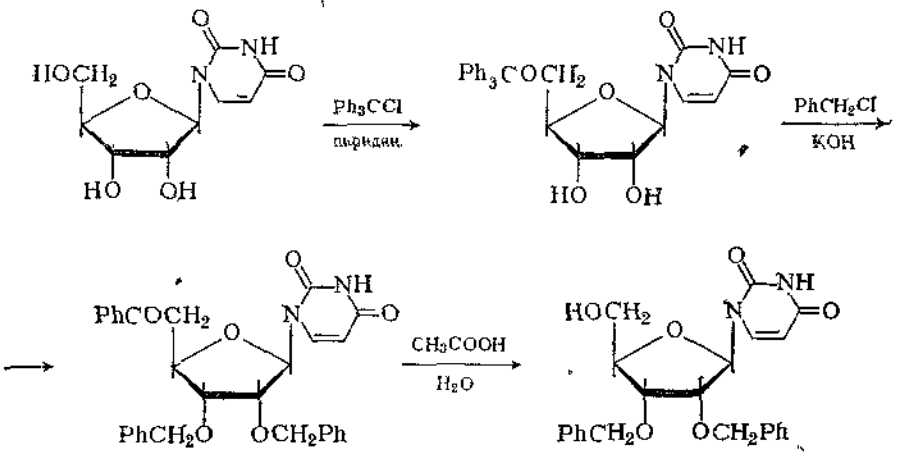
Тетрагидропирановые эфиры [12*а*]



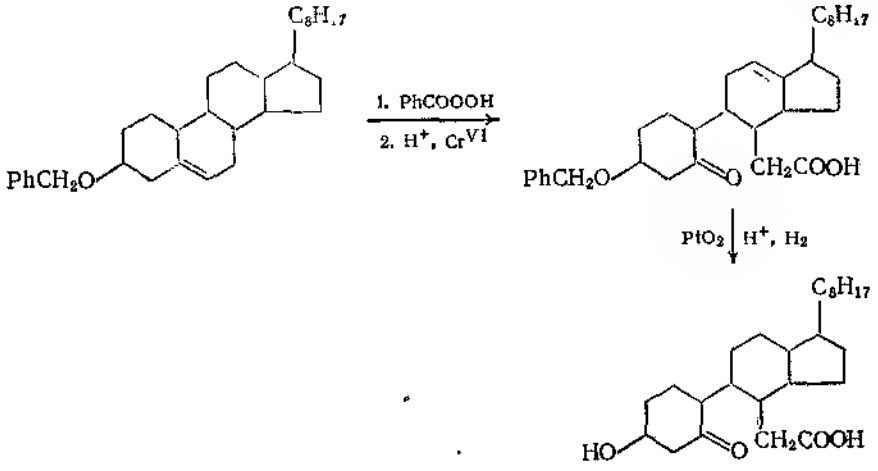
Метоксиметиловые эфиры [12*б*]



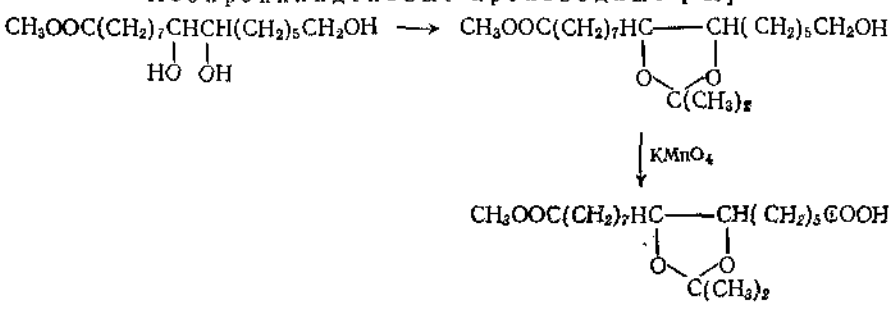
Триарилметиловые эфиры [12*в*]



Бензиловые эфиры [12г]



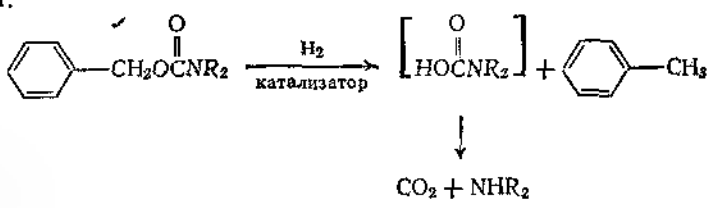
Изопропилиденовые производные [12д]



10.1.2. ЗАЩИТА АМИНОГРУППЫ

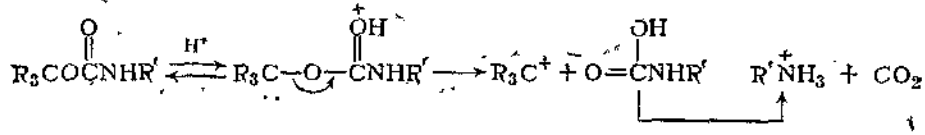
Незащищенная аминогруппа имеет свойства нуклеофила и донора слабокислого водорода. Если нужная реакция не может протекать в присутствии групп с такими свойствами, то необходимо защитить аминогруппу. *Нуклеофильные свойства аминогруппы можно уничтожить ацилированием.* Значение временной маскировки нуклеофильных свойств аминогруппы в синтезе полипептидов обсуждается в гл. 11.

Наиболее удобной защитной группой для этой цели является карбобензоксигруппа (бензилоксикарбонильная группа), поскольку ее легко можно удалить. Вследствие лабильности бензильной C—O-связи к гидрогенолизу амины можно регенерировать из карбобензоксипроизводного гидрированием, которое сопровождается одновременным декарбоксилированием:

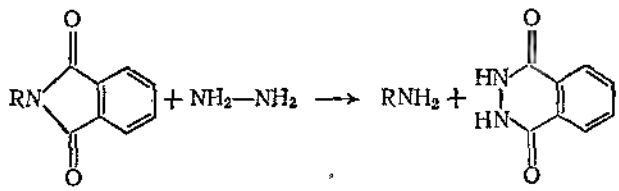


Для защиты аминогрупп используют также третичные алкоксикарбонильные группы. Легкость удаления в этом случае обусловлена устойчивостью *третичного карбениевого иона. В кислой среде, например в*

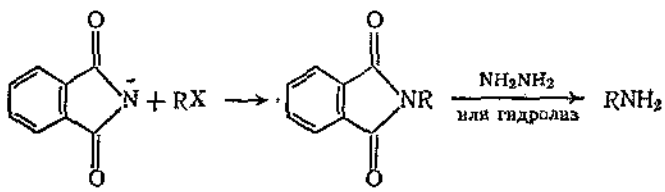
трифторуксусной кислоте, происходит снятие *трет*-бутоксикарбонильных групп:



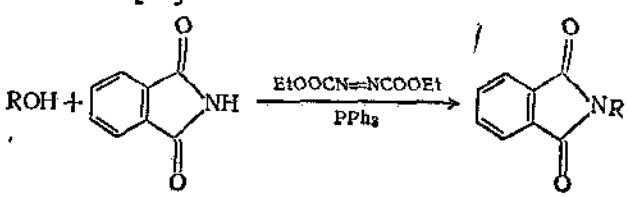
Простые амиды являются хорошими защитными группами только в том случае, если молекула устойчива в сильно кислой или щелочной среде, необходимой для гидролиза. Для первичных аминогрупп используют фталоильную защиту. Эту группировку можно удалить гидролизом или гидразинолизом. Последний метод приводит к циклическому гидразиду фталевой кислоты:



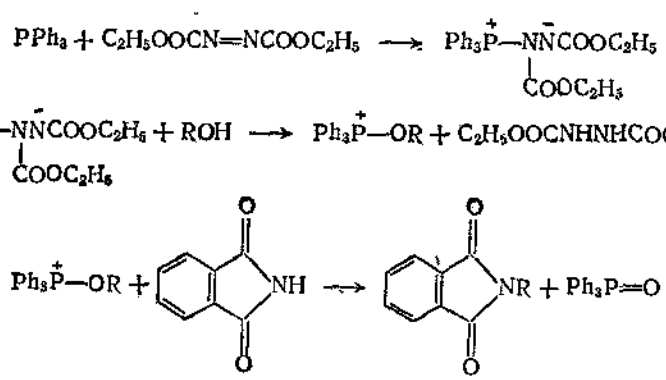
Фталоильные или сукцинильные производные аммиака являются довольно кислыми соединениями, из них можно легко получить соответствующие анионы и проалкилировать их. Эта реакция лежит в основе метода синтеза первичных аминов по Габриэлю [13]:



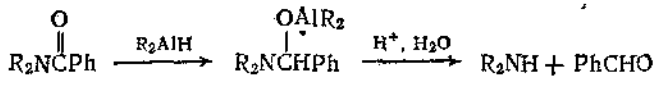
Недавно фталимид был использован для непосредственного превращения спиртов в амины [14]:



Производное азодикарбонового эфира и PPh_3 превращает спирт в алкоксифосфониевую соль, которая служит активным алкилирующим агентом:



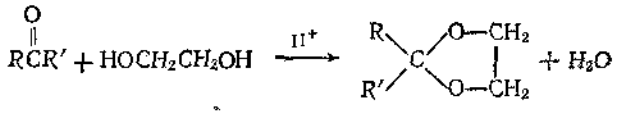
В некоторых случаях амидные группы можно удалить селективным гидридным восстановлением. Трихлорацетамиды легко разрушаются борогидридом натрия в спирте [15]. Другим реагентом, который можно применить к бензамидам (и, вероятно, к другим простым амидам) является диизобутилалюминийгидрид. При низких температурах восстановление останавливается на стадии карбиноламина. Последующий гидролиз приводит к амину [15]:



В некоторых случаях для защиты удобно использовать трифторацетильную группу. Трифторметильная группа обладает электроноакцепторными свойствами и, поэтому трифторацетамиды значительно легче гидролизуются в щелочной среде, чем большинство амидов, и трифторацетильную защиту можно снять в относительно мягких условиях [17].

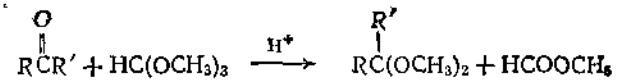
10.1.3. ЗАЩИТА КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Существует общий метод защиты альдегидных и кетонных групп от действия нуклеофилов или восстановления, когда реакция протекает не в кислой среде. Этот метод заключается в превращении карбонильной группы в кеталь или ацеталь. Чаще всего для этой цели используют этиленгликоль, который дает циклическое диоксолановое производное:



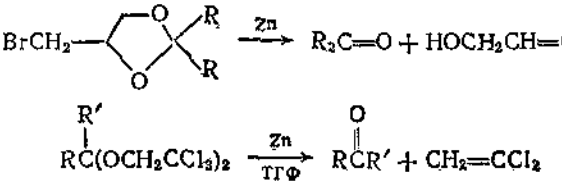
Это производное обычно получают нагреванием карбонильного соединения с этиленгликолем в присутствии следов кислоты с азеотропной отгонкой воды. Диоксолановое кольцо инертно по отношению к сильным нуклеофилам, включая металлорганические соединения и гидридные восстанавливающие агенты. Оно легко разрушается в водных растворах кислот по обычному механизму гидролиза ацеталей и кеталей (см. разд. 8.1 кн. 1).

Можно получать также ациклические ацетали и кетали. Удобным методом является катализуемый кислотами обмен с ортоэфиром [18]:



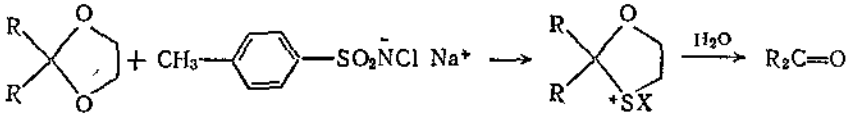
Кетали и ацетали можно получить из карбонильного соединения и спирта в присутствии кислотного катализатора. Если удалять образующуюся воду, то реакция протекает до конца.

Если карбонильную группу нужно регенерировать не в условиях *кислотного гидролиза, то можно использовать β-галогенспирты. В этих* случаях проводят восстановительное расщепление металлическим цинком [19, 20]:



Вместо этиленгликоля можно использовать меркаптоэтанол. 1,3-Оксатиоланы легко образуются из кетона и меркаптоэтанола в присутствии

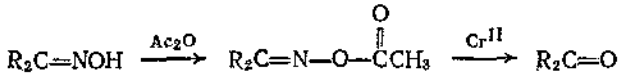
BF_3 [21] или нагреванием в бензоле с *n*-толуолсульфокислотой как катализатором с азеотропной отгонкой воды [22]. 1,3-Оксатиоланы имеют преимущество перед 1,3-диоксоланами в тех случаях, когда удаление защитной группы нельзя проводить в кислой среде. 1,3-Оксатиолановую группу можно удалить обработкой скелетным никелем в спиртовом растворе даже в слабощелочной среде [23]. Для ее удаления можно также использовать соединение (2) (хлорамин Т), которое, вероятно, окисляет серу в сульфониевую соль. Образующийся фрагмент является более реакционноспособной уходящей группой, и удаление защитной группы протекает как гидролитический процесс [24]:



2

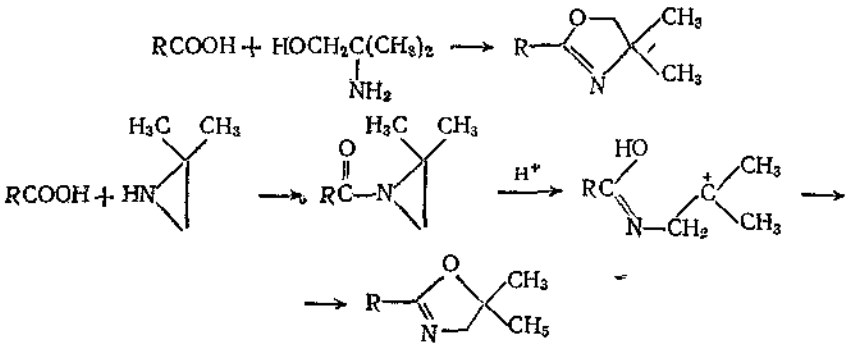
X = Cl или $NHSO_2Ar$

Реже в качестве защитных групп используют различные производные карбонильных соединений с двойной связью углерод-азот у карбонильного центра (см. разд. 8.1 кн. 1): оксимы, семикарбазоны и гидразоны. Эти соединения обычно образуются достаточно легко, но снятие защитной группы в мягких условиях невозможно. Исключение представляет удаление оксимной группы превращением ее в ацетат с последующим восстановлением ионом Cr^{2+} [25]:



10.1.4. ЗАЩИТА КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Если в карбоксильной группе необходима защита только HO-группы, а не карбонильной, то ее можно легко осуществить обычной этерификацией. Карбонильную группу защитить труднее. Эту проблему можно решить превращением карбонильной группы в 2-оксазолиновое производное. Наиболее удобными являются 4,4- и 5,5-диметилоксазолины, которые можно получить из кислоты и 2-амино-3-метилпропанола-1 или 2,2-диметилазиридина, соответственно [26]. От действия реактива Гриньяра или восстанавливающих гидридных реагентов карбоксильную группу успешно защищают образованием гетероциклического кольца:



Карбоксильную группу можно регенерировать кислотным гидролизом, а обработка кислотой в спиртовой среде приводит к сложному эфиру. Для превращения карбоновых кислот в сложные эфиры использовали различные спирты. Полученные эфирные группировки не проявляют кислых свойств и не мешают нуклеофильной атаке по карбонильному центру, особенно такими частицами, как реактивы Гриньяра или

металлорганические соединения. Очень часто в синтезе используют метиловые и этиловые эфиры. Наиболее общим методом регенерации карбоксильной группы является щелочной гидролиз. Если нельзя проводить гидролиз, то получают бензиловые эфиры. В этом случае карбоксильную группу можно регенерировать гидрогенолизом. *трет*-Бутиловые эфиры легко расщепляются в мягких кислотных условиях вследствие легкого разрыва связи алкил—кислород. Некоторое специальное применение находят 2,2,2-трихлорэтиловые эфиры. Эту группу можно удалить действием цинковой пыли в водной уксусной кислоте:

$$RCOOCH_2CCl_3 \xrightarrow{Zn} RCOOH + CH_2{=}CCl_2$$

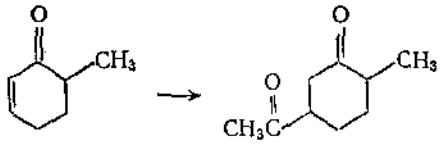
Сложные эфиры получают этерификацией в присутствии кислоты или реакцией хлорангидрида кислоты со спиртом. В небольших количествах часто бывает более удобно получить эфир реакцией карбоновой кислоты с соответствующим диазосоединением. Для получения метиловых эфиров обычно используют диазометан. Высшие гомологи можно получить, если имеются соответствующие диазосоединения. Например, бензгидрильные эфиры легко получаются реакцией карбоновых кислот с *дифенилдиазометаном* [28]:

$$Ph_2CN_2 + RCOOH \longrightarrow RCOOCHPh_2$$

10.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

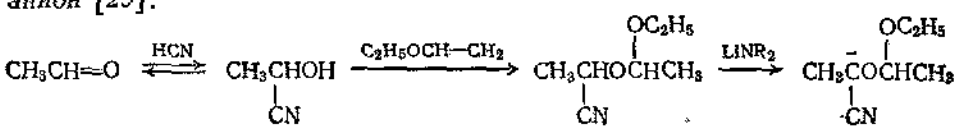
Обсужденные в предыдущем разделе защитные группы по существу пассивны в ходе синтеза Их вводят и удаляют на соответствующих стадиях, *но они непосредственно не влияют на реакционную способность* той части молекулы, в которой проводят превращения. Часто выгоднее комбинировать защиту функциональной группы с такой модификацией молекулы, в результате которой вводимая в реакцию группа приобретает *нужную химическую активность. Для таких защищенных, но тем* не менее реакционноспособных групп используют термин *синтетически эквивалентная группа.*

В качестве примера рассмотрим задачу превращения соединения (3) в (4):

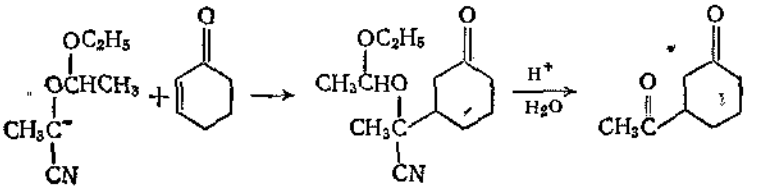


3 *4*

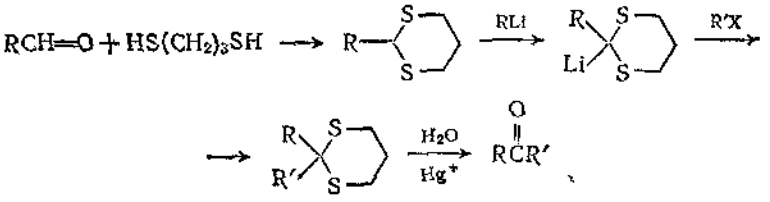
Ни одним из известных нам методов нельзя сделать это в одну стадию Атом, к которому надо ввести ацетильную группу, способен реагировать с нуклеофилами, однако не существует нуклеофильных CH_3CO-частиц. Превращение требует нуклеофильного синтетического эквивалента, который *мог бы сопряженно присоединиться к электрофильной* двойной углерод-углеродной связи, а затем, после построения углеродного скелета, его можно было бы превратить в CH_3CO-группу. Был предложен ряд *нуклеофильных синтетических эквивалентов* CH_3CO-группы, из которых наиболее удобным для решения обсуждаемой проблемы является простой эфир соответствующего цианогидрина. Сильные основания, в частности диизопропиламид лития, превращают алкоксинитрил в карб*анион* [29]:



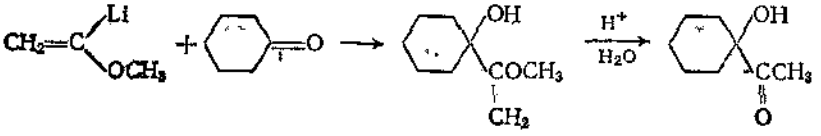
Эти куклеофильные частицы могут успешно присоединяться к циклогексенону. Последующий кислотный гидролиз приводит к нужным продуктам:



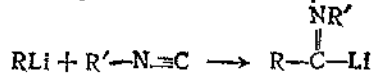
В качестве синтетического эквивалента нуклеофильной карбонильной группы можно использовать и ряд других систем, особенно в реакции S_N2-алкилирования. Дитиановые производные альдегидов можно превратить в нуклеофилы литиированием. Получающийся анион легко алкилируется. Гидролиз приводит к кетону [30]:



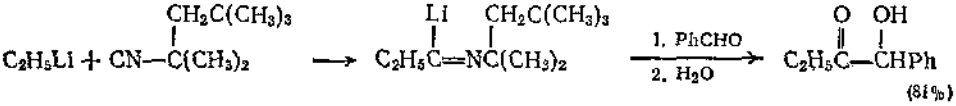
Литиированные виниловые эфиры и винилтиоэфиры также являются синтетическими эквивалентами нуклеофильной карбонильной группы. Метилвиниловый эфир, например, литиируется *трет*-бутиллитием в тетрагидрофуране при —65 °С. Виниллитиевое соединение присоединяется к различным карбонильным соединениям, давая виниловые эфиры, которые легко гидролизуются в кетоны [31]:



α-Литийальдимины можно получать присоединением литийорганических соединений к изонитрилам:



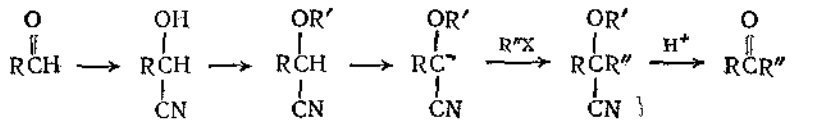
Они также являются нуклеофильными частицами, которые после алкилирования можно превратить в кетоны. Например, при присоединении литийальдимина к карбонильной группе и последующем гидролизе образуются α-гидроксикетоны [32]:



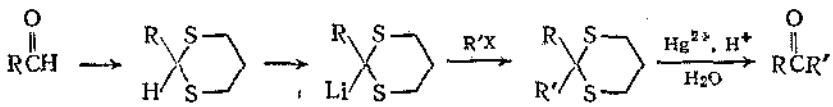
Другие нуклеофильные группы, синтетически эквивалентные карбонильной группе, приведены на схеме 10.2.

Возможно большое число разнообразных синтетических превращений, основанных на принципе использования синтетических эквивалентов. Любой молекулярный фрагмент, имеющий соответствующие химические свойства и способный хорошо превращаться в другую функцию после реакции, может служить синтетически эквивалентной группой. Некоторые примеры уже рассмотрены в предыдущих главах. Аддукты

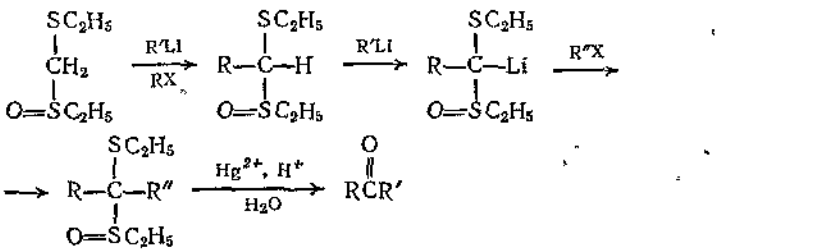
(1) [32а]



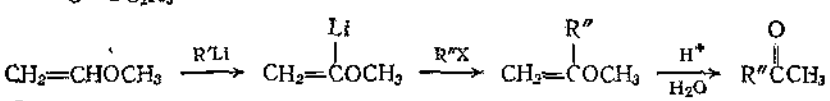
(2) [32б]



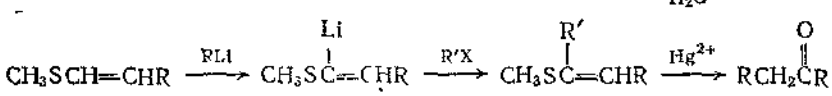
(3) [32в]



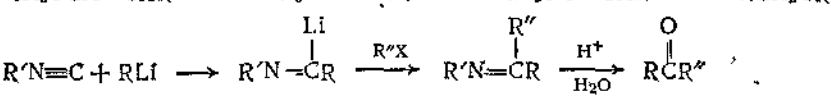
(4) [32г]



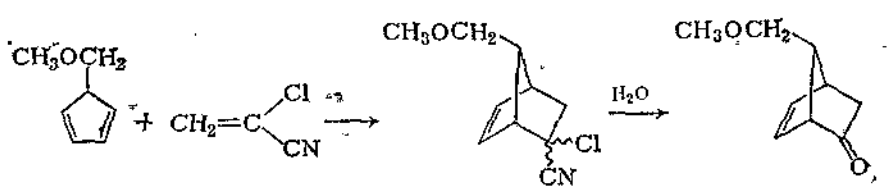
(5) [32д]



(6) [32]

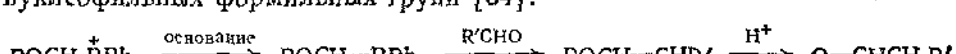


Дильса — Альдера, полученные с участием α-хлоракрилонитрила, можно превратить в циклические кетоны гидролизом:



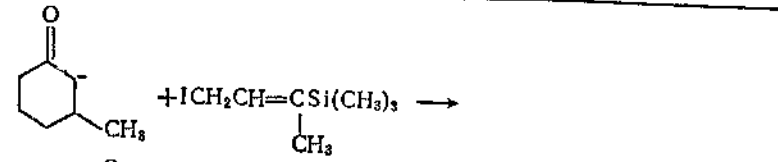
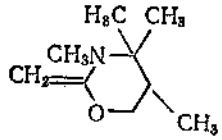
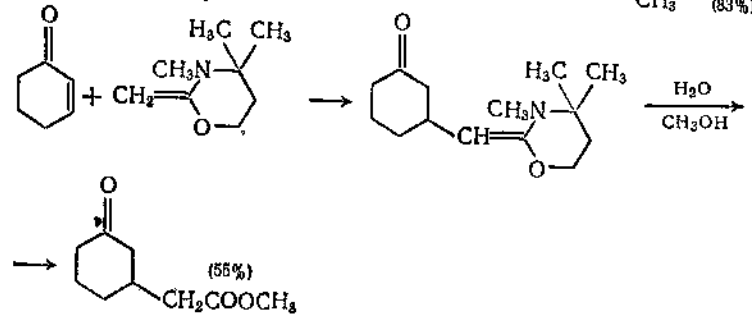
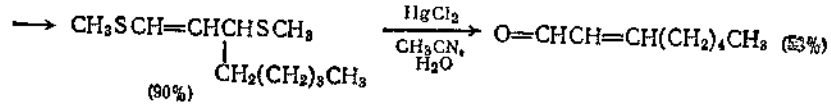
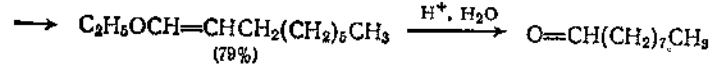
Используемый в этих условиях диенофил является синтетическим эквивалентом кетена. Это полезный эквивалент, так как сам кетен не является хорошим диенофилом [33].

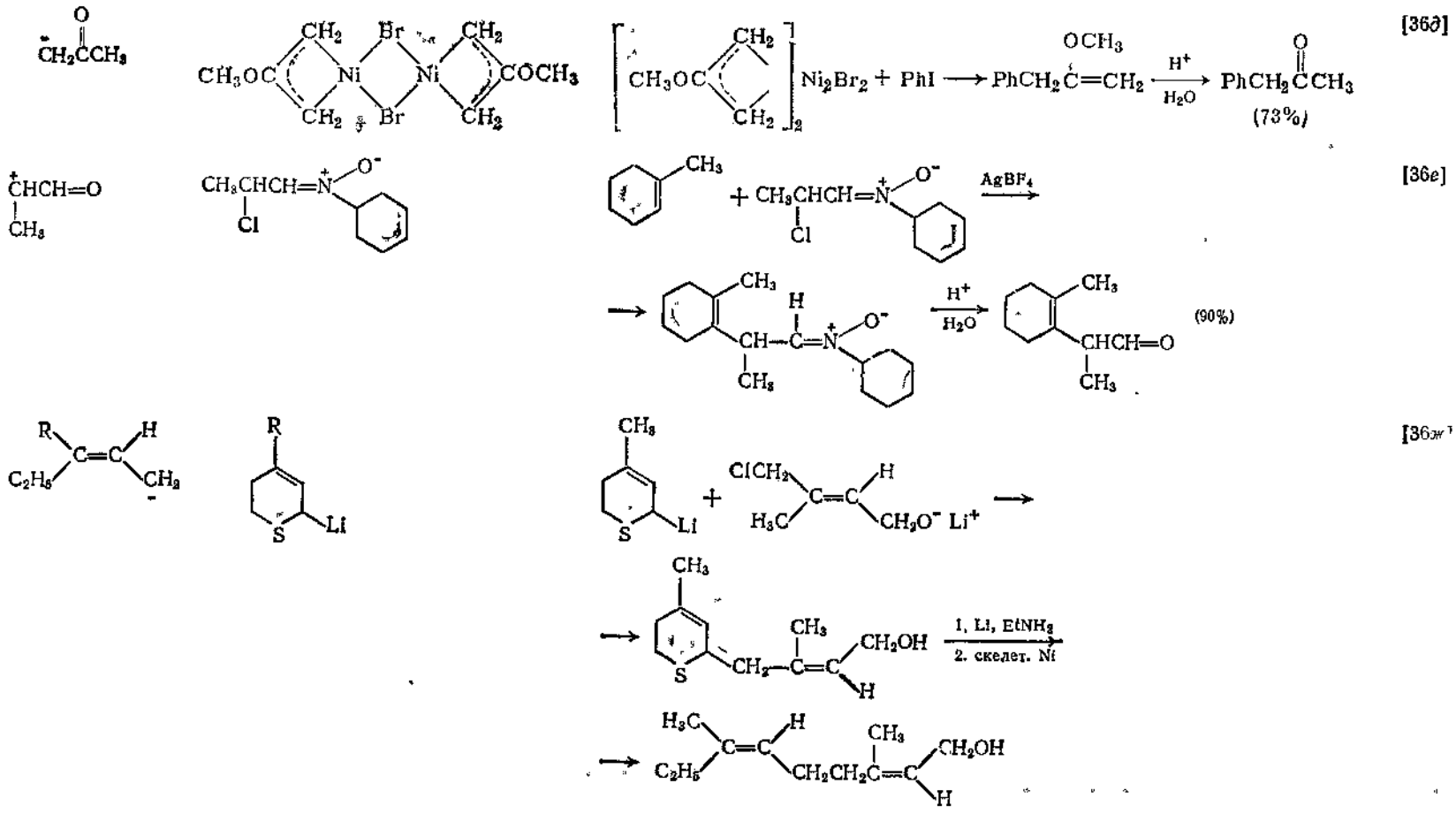
В гл. 2 обсуждено применение алкоксиметил- и арилоксиметилфосфониевых солей в реакциях Виттига. Поскольку образующиеся в этих реакциях виниловые эфиры легко гидролизуются в альдегиды, алкокси- и арилоксиметиленфосфораны являются синтетическими эквивалентами нуклеофильных формильных групп [34]:



Аналогичная реакция с использованием α-метоксиалкилфосфониевых солей открывает путь к кетонам [35]. Защищенные реакционноспособные функции приобрели фундаментальное значение для синтетических методов [36]. Так, при выборе методов синтеза альдегидов наряду с методами прямого получения следует включить реакции, которые могут привести к структурам RCH=CHOR′, так как группировка винилового эфира легко превращается в альдегидную группу. В табл. 10.1 при-

Таблица 10.1. Примеры замаскированных функциональных групп в синтезах

Синтон	Реагент	Последовательность реакции	Литература
$^{+}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$	$ICH_2CH{=}CSi(CH_3)_3$ (CH₃)		[36а]
$\bar{C}H_2COOC_2H_5$			[36б]
$\bar{C}H{=}CHCH{=}O$	$CH_3SCH{=}CH{-}\bar{C}HSCH_3$	$CH_3(CH_2)_4Br + CH_3SCH{=}CH\bar{C}HSCH_3 \longrightarrow$ 	[36в]
$\bar{C}H_2CH_2CH{=}O$	$CH_2{=}CH\bar{C}HOR$	$C_2H_5O\bar{C}HCH{=}CH_2 + CH_3(CH_2)_5I \longrightarrow$ 	[36г]


[36д]
[36е]
AgBF4
H+
H2O
(90%)
[36ж]
1, Li, EtNH2
2. скелет. Ni

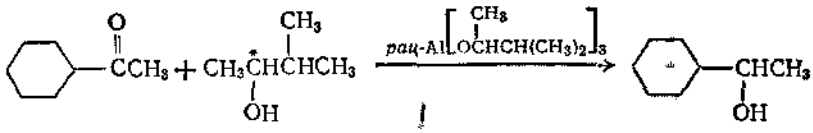
ведены некоторые другие небольшие реакционноспособные молекулярные фрагменты, которые являются синтетическими эквивалентами различных структурных единиц. *

10.3. АСИММЕТРИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ

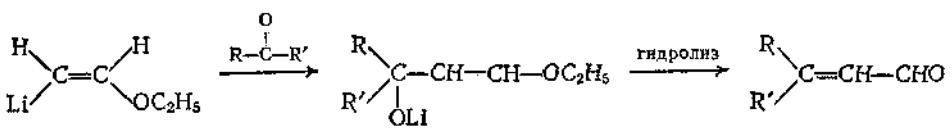
При планировании многостадийного синтеза необходимо учитывать стереохимические аспекты, а не только введение функциональных групп. В главах, посвященных индивидуальным реакциям, приведены многие примеры, в которых стереохимический результат был прямым следствием механизма реакции: например, гидроборирование с последующим окислением протекает как *син*-присоединение и окисление с сохранением конфигурации. Во многих случаях показано, что реагенты атакуют молекулы с наименее затрудненной стороны, хотя это и не всегда так.

Теперь мы рассмотрим, как эти элементы стереохимии проявляются в синтезе. Важно знать, как стереохимия реакции зависит от структурных особенностей реагирующих молекул. Этот раздел можно в широком смысле назвáть термином *асимметрический синтез* [37], который определяют как «реакцию, в которой ахиральная единица в молекуле субстрата превращается с помощью реагента в хиральную таким образом, что стереоизомерные продукты образуются в неравных количествах». ** Таким образом, мы должны рассмотреть методы управления конфигурацией вновь образующихся хиральных центров. Как будет видно, эти методы часто основываются на том, что реагенты атакуют молекулы по менее затрудненному пути.

Самым простым случаем асимметрического синтеза является, вероятно, реакция между ахиральной молекулой и хиральным реагентом с образованием нового хирального центра в месте реакции. Одной из таких реакций является восстановление кетонов по Меервейну — Понндорфу — Верлею алкоголятами алюминия, полученными из оптически активных спиртов. Ахиральный кетон метилциклогексилкетон восстанавливается в соответствующий спирт таким образом, что преобладает один из энантиомеров [38]:



* Частицы, с помощью которых можно вводить определенные фрагменты в органические молекулы, получили название *синтоны*. В дополнение к табл. 10.1 приведем еще один пример: Z-2-этоксивиниллитий (I) является синтоном, с помощью которого можно получать α,β-непредельные карбонильные соединения (II):

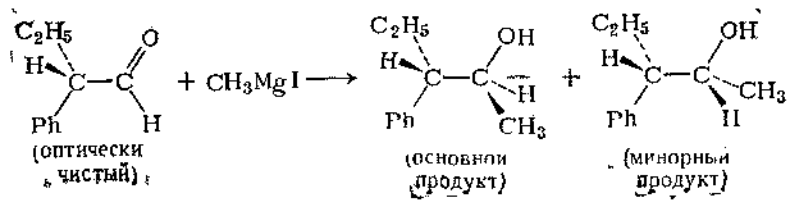


I II

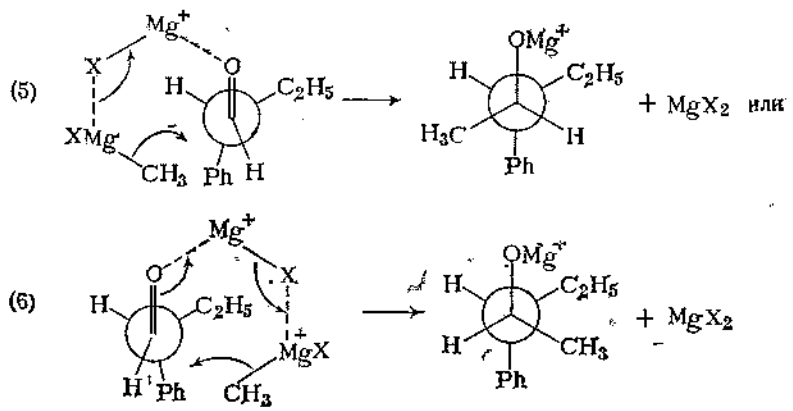
По своему результату реакция эквивалентна кротоновой конденсации уксусного альдегида с кетоном, в которой кетон играет роль карбонильного компонента, а альдегид — метиленового (в обычной конденсации, как известно, распределение ролей обратное). [*Lau K. S. Y., Schlosser M.* — J. Org. Chem. 1978, v. 43, № 8, p. 1595—1598]. — *Прим. ред.*

** Стереохимический аспект синтеза не сводится к преимущественному созданию одного из хиральных стереоизомеров, не меньшее значение имеет получение определенных *геометрических (цис-транс-) изомеров*. — *Прим. ред.*

Другой случай, который соответствует данному выше определению, это преимущественное образование одной из конфигураций нового хирального центра в реакции между хиральной молекулой и ахиральным реагентом. Примером может служить присоединение реактивов Гриньяра к карбонильным группам, соседним с хиральным центром. В этом случае конфигурационно однородный кетон дает избыток одного из двух возможных диастереомеров при реакции с ахиральным реагентом [39]:



Асимметрический синтез протекает через диастереомерные переходные состояния. В только что описанном случае следует обратить внимание на определенную конформацию реагирующего вещества и рассмотреть возможные направления подходящего реагента. Рассмотрим схемы (5) и (6), изображающие два из нескольких возможных диастереомерных переходных состояний. Переходное состояние (5) является



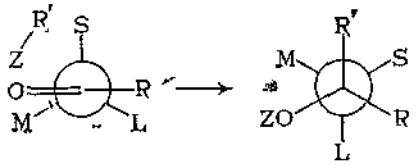
предпочтительным по пространственным факторам: водород создает меньше препятствий для подхода реактива Гриньяра, чем этильная группа. В результате преобладает образование *S*-конфигурации нового хирального центра. Существуют другие конформации, которые можно было бы рассматривать для переходных состояний, однако принимается во внимание только одна показанная конформация, так как в ней минимальны пространственные взаимодействия с карбонильным кислородом. Так как металлорганические реагенты и многие реагенты-переносчики гидрид-иона сначала координируются по этому кислороду в ходе реакции, то считают, что предпочтительной будет конформация, в которой кислород с координированными группами находится между двумя наименьшими заместителями.

Таким образом без рассмотрения деталей механизма нуклеофильного присоединения по карбонильной группе была установлена полезная эмпирическая корреляция — *правило Крама для стерического контроля асимметрической индукции*. Преобладающий диастереомер будет соответствовать подходу входящей группы с наименее затрудненной стороны

ТАБЛИЦА 10.2. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ В РЕАКЦИЯХ ГИДРОБОРИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ ДИ(ПИНАНИЛ-3)БОРАНОМ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ОКИСЛЕНИЕМ [42, 42а]

№ п/п	Алкен	Избыток одного из энантиомеров, %	№ п/п	Алкен	Избыток одного из энантиомеров, %
1	2-Метилбутен-1	21	6	*цис*-Гексен-3	91
2	2,3-Диметилбутен-1	30	7	1-Метилциклогексен	18
3	*цис*-Бутен-2	87	8	Норборнен	70
4	*транс*-Бутен-2	13	9	Бицикло[2.2.2]октен-2	17
5	*цис*-Пентен-2	82			

в конформации, в которой карбонильная группа находится между двумя наименьшими заместителями у соседнего хирального центра [40]:



Исследованы многие типы химических реакций с точки зрения их способности подвергаться асимметрическим превращениям. Селективность асимметрической реакции выражается как *избыток одного энантиомера* над другим (в %)*:

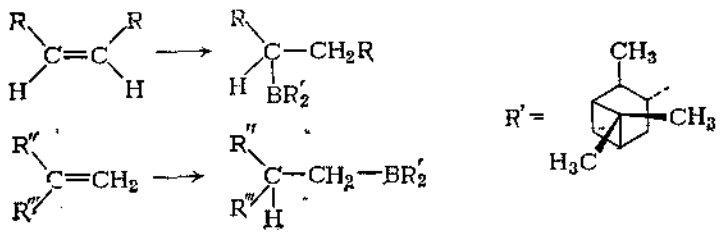
$$\text{Избыток одного энантиомера} = \text{Содержание преобладающего } \textit{энантиомера} - \text{Содержание минорного } \textit{энантиомера}$$

Рассмотрим примеры некоторых асимметрических превращений.

Довольно просто провести гидроборирование оптически активными боранами с последующим окислением. Легко доступный оптически активный терпеновый углеводород (+)-пинен-2 превращают действием диборана в диалкилборан [41]. Этот реагент может присоединяться к алкенам, а при последующем окислении получают оптически активные спирты [42]. Некоторые данные о стереоселективности таких реакций приведены в табл. 10.2.

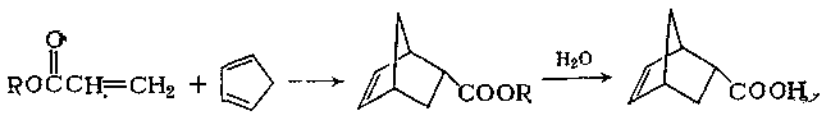
Высокая селективность отмечена для относительно реакционноспособных алкенов с внутренней двойной связью (примеры 3, 5, 6). Селективность значительно ниже в случае пространственно более затрудненных *транс*-изомеров и для ненапряженных циклических алкенов (примеры 4, 7, 9). Полагают, что частичная потеря селективности обусловлена реакцией более затрудненных алкенов с частично дезалкилированным и поэтому менее объемистым бораном. Для алкенов с концевой двойной связью также характерна умеренная селективность, вероятно, вследствие того, что из-за меньших стерических препятствий по реакционному центру энергии диастереомерных переходных состояний близки. Другая причина уменьшения селективности для алкенов с концевой двойной связью заключается в том, что хиральный центр образуется на один атом дальше от оптически активного борана. Как правило, энантиомерная селективность возрастает с увеличением близости вновь образующегося хирального центра к асимметрическому центру в оптически активном реагенте.

* Эту величину называют также *оптической чистотой* продукта реакции. — *Прим. ред.*



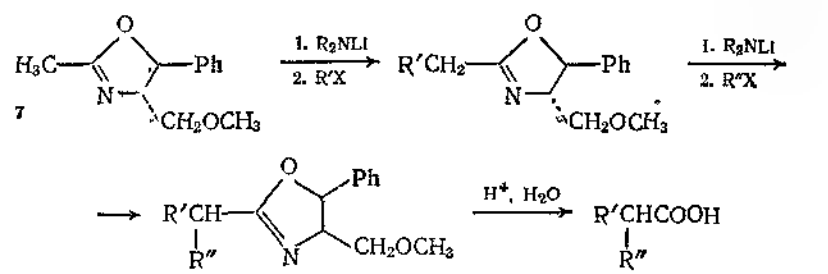
Пространственные особенности диастереомерных переходных состояний без сомнения являются основным фактором при определении степени селективности в асимметричном гидроборировании. Предложен ряд различных переходных состояний, однако точно не ясно, какие взаимодействия определяют стереохимический контроль [42, 43].

Умеренная селективность наблюдалась в реакциях Дильса — Альдера с оптически активными эфирами акриловых кислот:



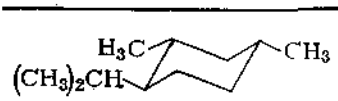
Гидролиз эфира приводит к оптически активной кислоте, что свидетельствует об образовании избытка одного из энантиомеров. Величина избытка одного из энантиомеров зависит от хиральной группы R и условий реакции. Катализуемые кислотами Льюиса присоединения протекают при низкой температуре намного более селективно, чем в отсутствие катализатора при комнатной температуре. Некоторые имеющиеся данные приведены в табл. 10.3.

Асимметрический синтез диалкилуксусных кислот можно провести, используя хиральный оксазолиновый интермедиат (7), получающийся из легко доступного оптически активного аминоспирта [44]:

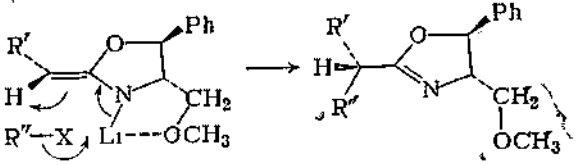


Оксазолин превращают в карбанион и алкилируют одной из нужных замещающих групп. Затем снова образуют карбанион, еще раз проводят алкилирование с последующим гидролизом оксазолина, получая

ТАБЛИЦА 10.3. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ (В %) В РЕАКЦИЯХ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА С УЧАСТИЕМ ХИРАЛЬНЫХ ЭФИРОВ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ [43а]

R	$BF_3—O(Et)_2$, −70 °C	Без катализатора, 25—35 °C
	82—85	7
$CH_2(CH_2)_3CHCH_3$ |	27	3
$(CH_3)_3CCHCH_3$ |	88	5

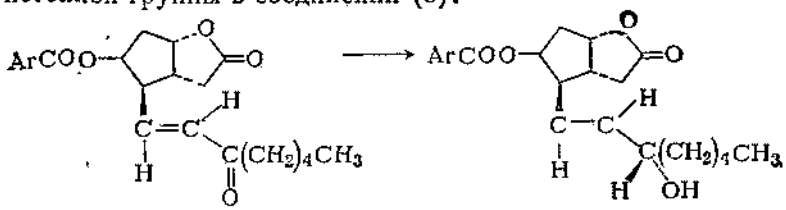
карбоновую кислоту с оптической чистотой 50—75%. Интересным аспектом этой реакции является то, что кислота может быть получена преимущественно *R*- или *S*-конфигурации в зависимости от порядка введения групп R′ и R″. Хиральный центр образуется на стадии второго алкилирования. *Предложено следующее переходное состояние*:



Введение асимметрии с созданием указанной на схеме хиральности требует преобладающей атаки снизу и показанной конфигурации экзоциклической двойной связи. Хелатирование метоксигруппой может объяснить преобладающую атаку снизу; оказывает влияние и объем фенильной группы. Конфигурация двойной связи определяется преимущественно стерическими факторами.

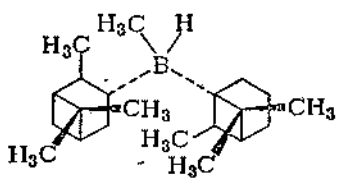
Рассмотренные превращения служат иллюстрацией принципов асимметрического синтеза. Для эффективного синтетического использования должны быть выполнены следующие требования: а) легкодоступный оптически активный реагент, который можно использовать для желаемого превращения, б) условия реакции, которые приводят к сильному преобладанию одного из энантиомеров. Желательна также возможность регенерации оптически активного реагента. Эти требования осуществляются в реакции Дильса — Альдера: гидролиз или восстановление алюмогидридом лития дает нужный продукт, одновременно возвращается исходный спирт, который можно снова использовать. Аналогично, в синтезе диалкилуксусных кислот можно при гидролизе регенерировать оптически активный аминоспирт.

Предсказание и объяснение направления стереоселективных реакций обычно основываются на учете пространственных факторов. Высокой селективности можно ожидать при наличии больших различий в стерических взаимодействиях. Примером является очень объемистый гидридный восстанавливающий агент, предложенный Кори и сотр. для высоко селективного асимметрического восстановления в ходе синтеза простагландина [45]. Ключевой стадией в синтезе является восстановление кетонной группы в соединении (8):



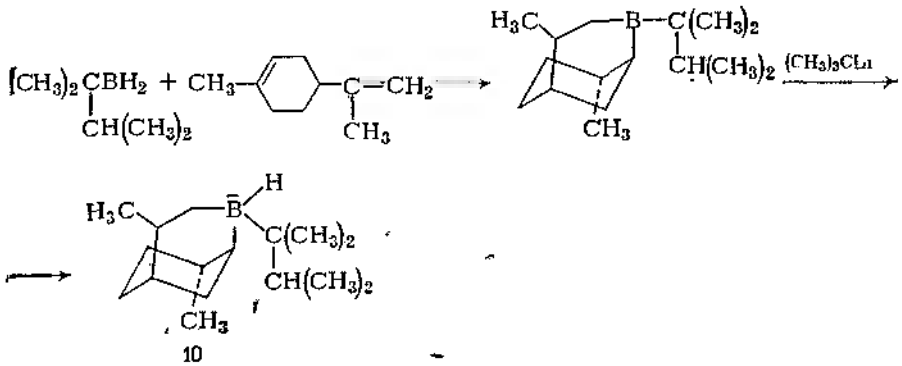
8

Выше показана только нужная конфигурация асимметрического центра, образующегося при восстановлении. Восстановление борогидридом цинка по существу нестереоселективно, поскольку образуется смесь нужного спирта и его диастереомера в соотношении 1 : 1. Комплексный гидрид (*9*), полученный из ди(пинанил-3)борана и метиллития повышает



9

отношение в пользу нужного диастереомера примерно до 2 : 1. Еще более объемистый комплексный гидрид был получен реакцией *трет*-гексилборана с лимоненом:



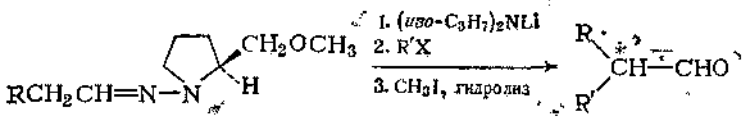
10

Этот триалкилборан дает борогидридный ион (10) при реакции с *трет*-бутиллитием. Использование этого борогидрида повышает соотношение в пользу нужного спирта до 4,5 : 1.*

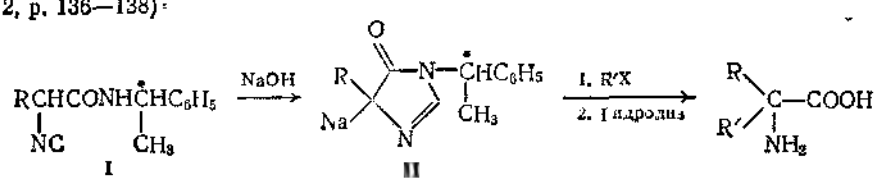
10.4. СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА

В предыдущих разделах главным образом были описаны методы, которые имеет в своем распоряжении химик-синтетик. Информация об условиях, стереохимии и выходах в конкретной реакции является основой для решения вопроса о возможности использования этой реакции для синтеза определенного объекта. Важно также понимание механизма

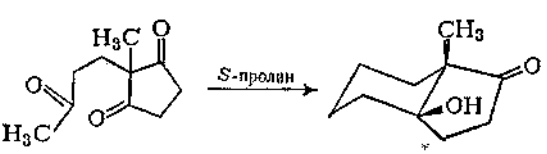
* Разработка новых путей асимметрического синтеза привлекает постоянное внимание исследователей. Во многих случаях удается получать вещества с высокой оптической чистотой, что делает современные асимметрические синтезы важными для препаративного получения оптически активных веществ. Так, через гидразиды, полученные на основе *S*-пролина, можно синтезировать диалкилуксусные альдегиды с оптической чистотой до 80% (*Enders D., Eichenauer H.* — Tetrahedron Letters 1977, № 2, p. 191—194):



Оптически активные фенилэтиламиды α-изоцианоалкановых кислот (I) после превращения в имидазолиноны (II) и алкилирования служат источником α-аминокислот с четвертичным С-атомом, причем оптическая чистота составляет 90—100% (*Schöllkopf U., Hausberg H. H., Hoppe S., Segal M., Reiter U.* — Angew. Chem., 1978, v. 90, № 2, p. 136—138):



Используя *S*-пролин в качестве асимметрического катализатора, удается проводить построение циклических систем путем альдольной конденсации. Оптическая чистота составляет 90% и выше.



Получаемые вещества служат исходными для синтеза стероидов, а каталитическое действие пролина авторы считают близким к биохимическим процессам, в которых пролин входит в активный центр ферментов (*Hajos Z. G., Parrish D. R.*, J. Org. Chem., 1974, v. 39, № 12, p. 1615—1621). — *Прим. ред.*

реакции: для решения определенных синтетических проблем часто надо разрабатывать новые методы синтеза, и обычно основанием для предложения нового синтетического метода является разумность предполагаемого механизма реакции. В этой главе уже были рассмотрены некоторые *специальные тактические подходы к синтезу*, например использование защитных групп и синтетических эквивалентов. Для успешного решения синтетических проблем эти методы должны быть подчинены определенному плану и общей стратегии синтеза.

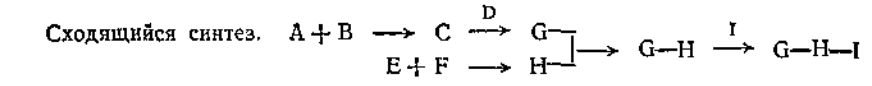
Основой планирования эффективного синтеза органического соединения является критическая оценка *разных* последовательностей реакций, использование которых позволит получить нужную структуру из доступных исходных материалов. В общем, и число возможных последовательностей реакций и сложность любого выбранного плана синтеза возрастают с ростом размера молекулы, увеличением числа функциональных групп и хиральных центров. Проблема выбора наиболее эффективного из нескольких путей состоит в выяснении возможных путей перехода от доступных исходных веществ к намеченной цели. Необходимо выработать подходящую последовательность химических реакций.

Ограничения, налагаемые на выбор этой схемы, зависят от цели синтеза. Если, например, целью синтеза является биологически активное природное вещество с несколькими хиральными центрами, то необходим жесткий стереохимический контроль. При необходимости синтеза вещества, используемого в значительных количествах, определяющими *факторами при выборе* схемы синтеза могут стать доступность и стоимость исходного вещества. В промышленном синтезе вводятся жесткие ограничения с точки зрения образующихся побочных продуктов, т. е. возникает проблема, обычно не имеющая значения в лабораторных синтезах.

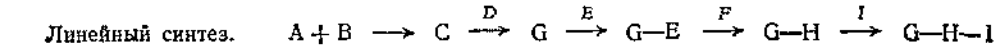
Разработка удовлетворительного плана решения поставленной синтетической задачи является первостепенной работой химика-синтетика. Это задача для ума и воображения. Не существует единственно правильного ответа, к которому можно прийти раз и навсегда установленным, рутинным путем.

При составлении плана синтеза сначала проводят *ретроспективный анализ*. Структуру молекулы постепенно рассекают на части, последовательно переходя разумными путями к более простым соединениям, до тех пор пока не дойдут до соединений, доступных в качестве исходных материалов. При этом необходимо учитывать различные тесно связанные друг с другом факторы. *Скелет молекулы* можно построить через ряд *ключевых интермедиатов*. Первой стадией ретроспективного анализа является выявление основных фрагментов, из которых можно построить молекулу. На этой стадии анализа следует учесть потенциальные *преимущества сходящегося синтеза*. Если молекула состоит из двух основных фрагментов G и H и боковой цепи I, удобнее синтезировать отдельно G и H и затем соединить их, а не получать сначала G и наращивать к нему по стадиям H. Общий выход в схеме синтеза рассчитывается как произведение выходов на отдельных стадиях. Так как выходы *почти всегда меньше* 100%, *общий выход* уменьшается с увеличением числа стадий. Линейная последовательность имеет максимальное число стадий, через которые должны пройти исходные вещества. Сходящийся синтез, наоборот, позволяет построить отдельные фрагменты и затем соединить их; число стадий, в которых участвует каждое исходное вещество, таким образом уменьшается.

Сходящийся синтез.



Линейный синтез.



После того, как выяснены возможные ключевые интермедиаты, следует рассмотреть влияние стереохимических факторов Они могут быть различными: *цис-транс*-изомерия двойных углерод-углеродных связей, стереохимия сочленения колец, относительная конфигурация хиральных центров. Можно использовать только те пути, которые обеспечивают стереоспецифичное или стереоселективное образование желаемого вещества. Например, молекула с одной возможностью для *цис-транс*-изомерии и двумя хиральными центрами может существовать в виде $1/2 \cdot (2^3) = 4$ диастереомеров. Поскольку диастереомеры обычно имеют близкие физические свойства, вероятность получения одного чистого стереоизомера становится очень низкой, если не направлять соответствующим образом стереохимию реакций.

СХЕМА 10.3 СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО МОРИ И МАЦУИ [45a]

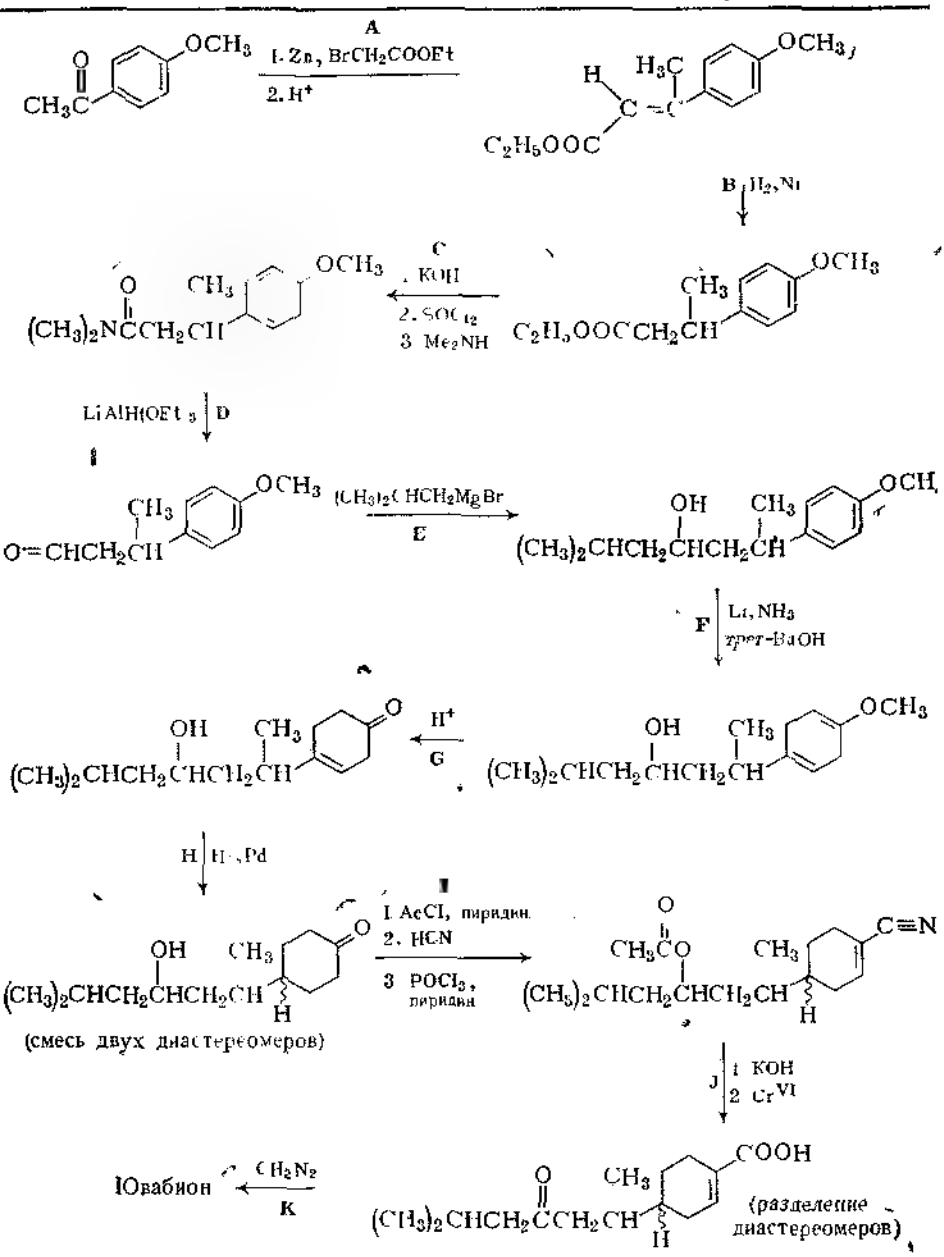
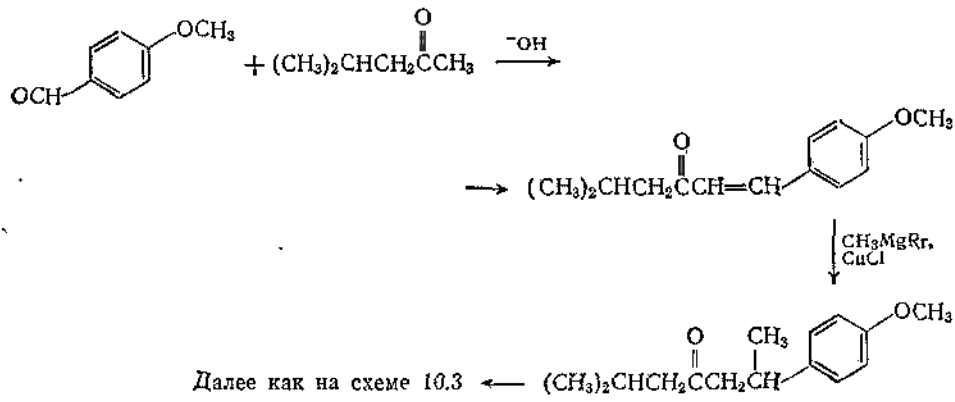


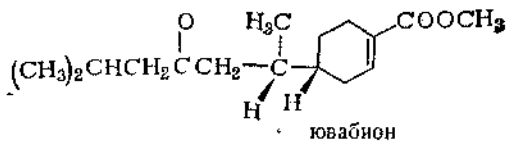
СХЕМА 10.4. СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО АЯРУ И РАО [456]



Наконец, *функциональность*. В разделах о защитных группах и синтетических эквивалентах мы обсудили идею защиты или маскировки *функциональных групп*. *Часто бывает необходимо проводить взаимопревращение* родственных функциональных групп. Углеродный атом, у которого в конечном веществе должна находиться гидроксильная группа, может быть проведен через последовательность стадий в виде карбонильного углерода и затем в конце синтетической схемы превращен в *спиртовую группу*. *Аналогично цианогруппу можно превратить в сложноэфирную* группировку, и так далее. Создание функциональных групп в нужных положениях часто менее трудно, чем создание общего скелета молекулы и нужной стереохимии, так как существует много методов для взаимопревращений обычных функциональных групп.

Эти идеи можно проиллюстрировать несколькими примерами успешных многостадийных синтезов. Рассматривая примеры известных уже синтезов, мы будем стремиться четко выделить стадии, на которых создается скелет молекулы, ее стереохимия и функциональность. Рассмотрены примеры синтеза природных продуктов, но такой же подход *применим в синтезе любого другого вещества*.

Ювабион. Посмотрим сначала на молекулу, которая была получена несколькими различными путями. Ювабион, терпеновый кетоэфир, был выделен из некоторых растений. Он проявляет ювенильную гормональ-



ювабион

ную активность, т. е. может модифицировать метаморфозы определенных насекомых. Описано по крайней мере 7 синтезов этого вещества. Они приведены на схемах 10.3—10.9. При сравнении некоторых из этих схем можно показать альтернативные подходы к синтезу этого соединения. Синтезы на схемах 10.5, 10.6, 10.9 стереоселективны. Стереохимия синтеза на схеме 10.8 не ясна из реферата патента, в котором он описан. Два синтеза (схемы 10.3 и 10.4) параллельны на большей части их схем, из них мы рассмотрим главным образом схему 10.3.

Во всех этих синтезах ювабиона ключевым интермедиатом является вещество с циклогексеновым кольцом. В схемах 10.3 и 10.4 исходным для синтеза циклогексеновой системы является ароматическое кольцо; восстановление ароматической системы проводят на довольно поздней стадии. В схемах 10.5 и 10.8 в качестве исходного вещества используется

СХЕМА 10.5. СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО ПОУСОНУ С СОТР. [45б]

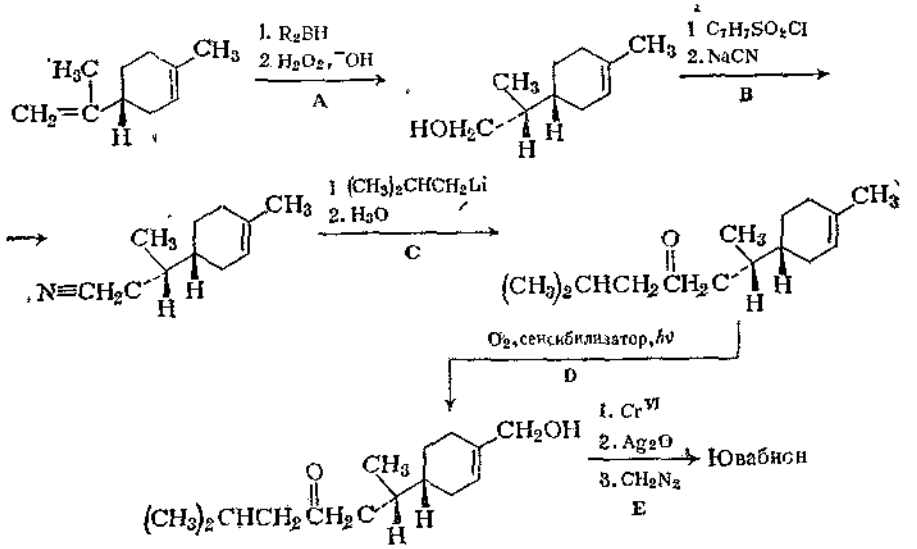


СХЕМА 10.6. СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО БЕРЧУ, МАКДОНАЛЬДУ И ПОУЭЛУ [45г]

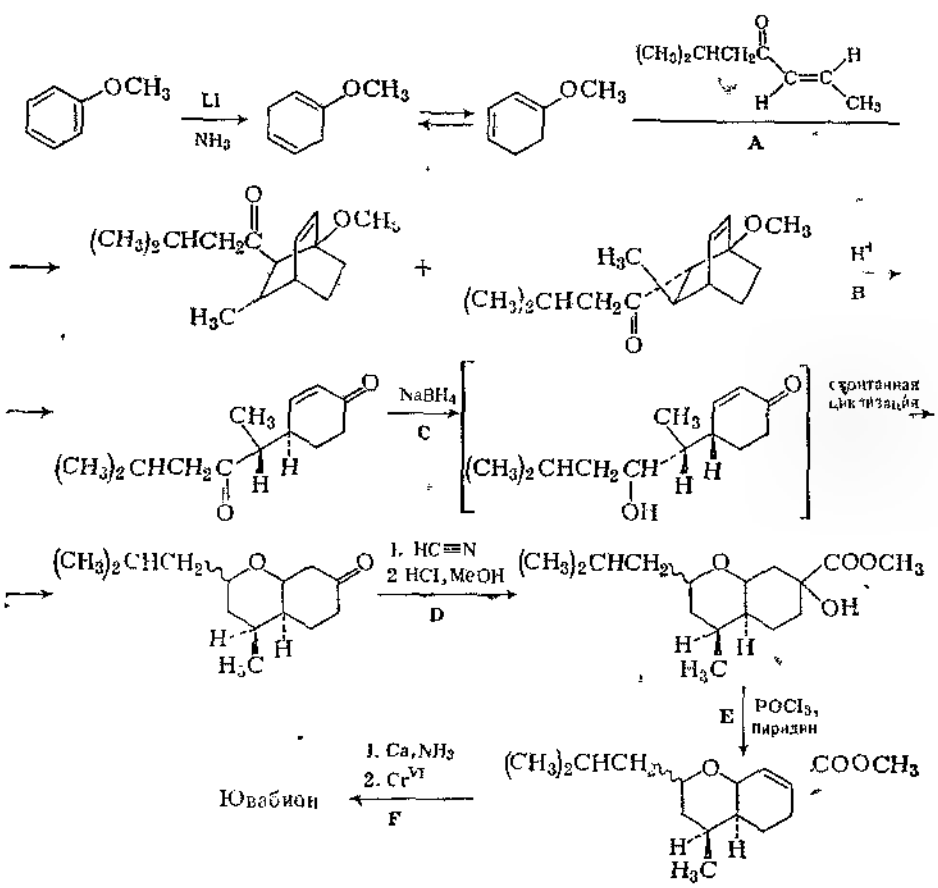
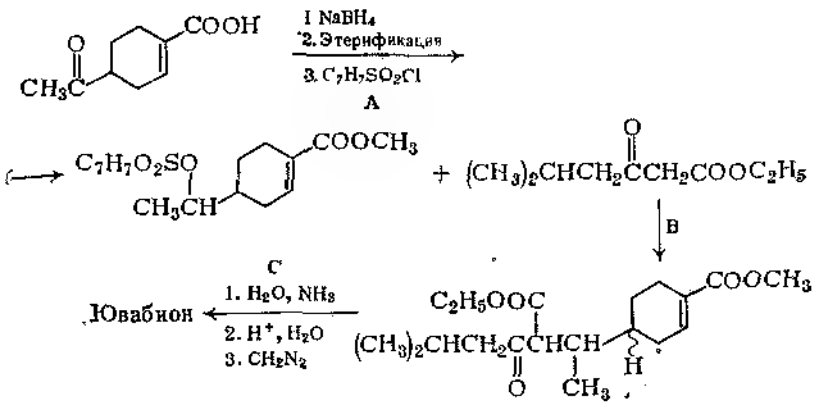


СХЕМА 10.7. СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО ДРАБКИНУ И ЦИЗИНУ [45д]



оптически активный природный продукт, лимонен. Это облегчает решение стереохимических проблем, особенно если продукт требуется в оптически активной форме. В схемах 10.3, 10.5, 10.9 боковую цепь наращивают по стадиям к ключевому циклическому интермедиату. В схемах 10.6, 10.7, 10.8 почти построенную боковую цепь присоединяют к циклическому интермедиату.

Стереохимические проблемы в этих синтезах связаны с относительной конфигурацией двух соседних хиральных углеродов. В схемах 10.3 и 10.4 стереохимия продукта устанавливается на стадии восстановления (стадия H). Образуются оба возможных диастереомера, и их надо разделять после завершения стадии J. В схеме 10.7 стереохимия реакции не контролировалась, продукт представляет собой смесь двух диастереомеров.

Синтезы 10.5, 10.6 и 10.9 стереоселективны. В синтезе на схеме 10.5 исходным веществом является оптически активный терпен лимонен. Наличие хирального центра приводит к умеренной стереоселективности при гидроборировании (стадия A), преобладание нужного диастереомера составляет 3 : 2; интермедиат получают стереохимически чистым после кристаллизации твердого производного. Хиральные центры не затрагиваются ни в одном из дальнейших превращений, так что в этом синтезе стереохимия определяется рано, и все дальнейшие реакции не осложняются необходимостью разделения стереоизомеров. На схеме 10.6 сте-

СХЕМА 10.8. СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО КРОУФОРДУ [45е]

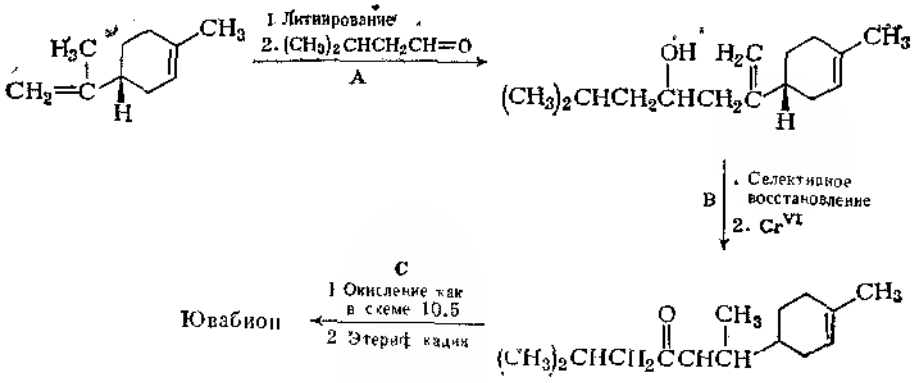
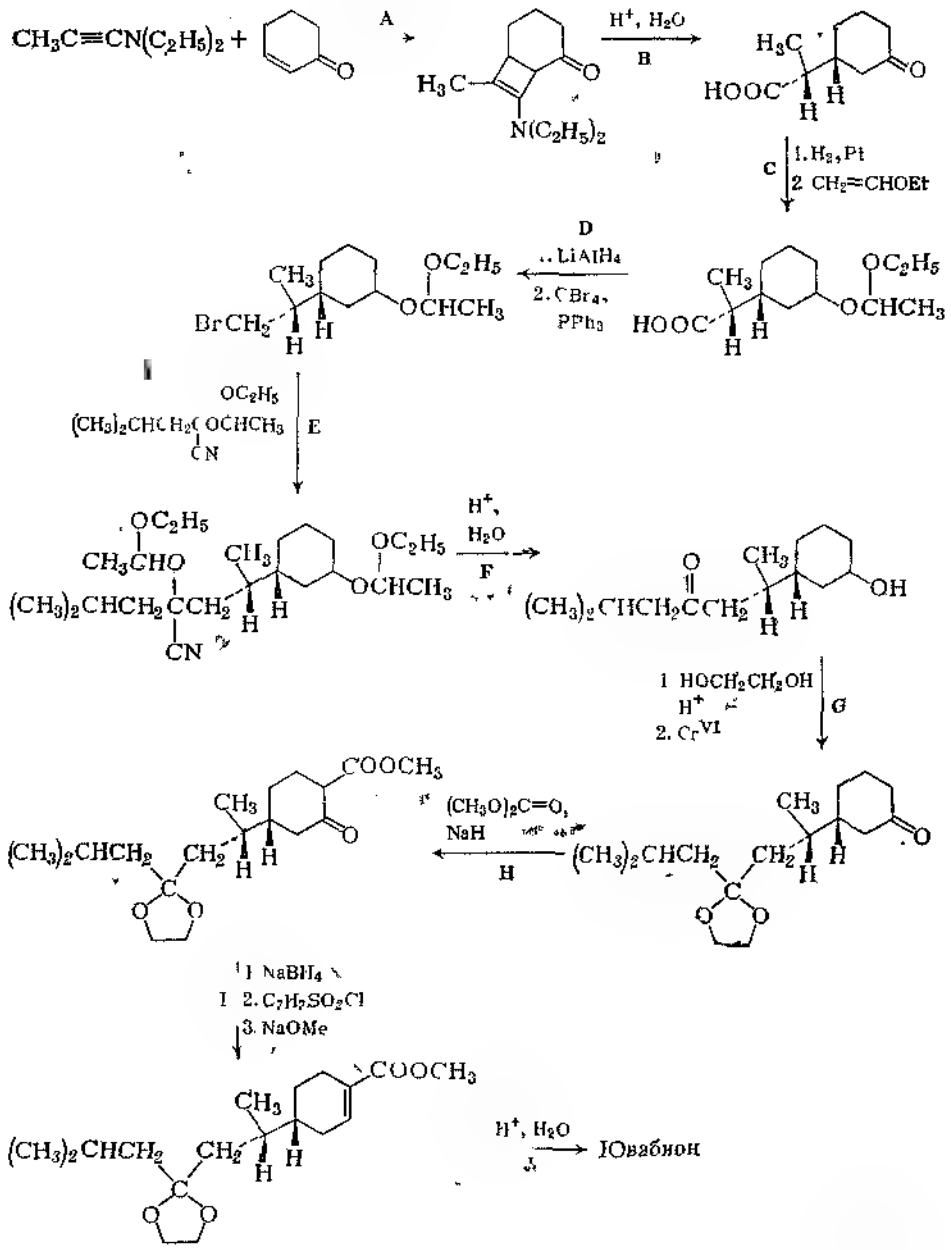


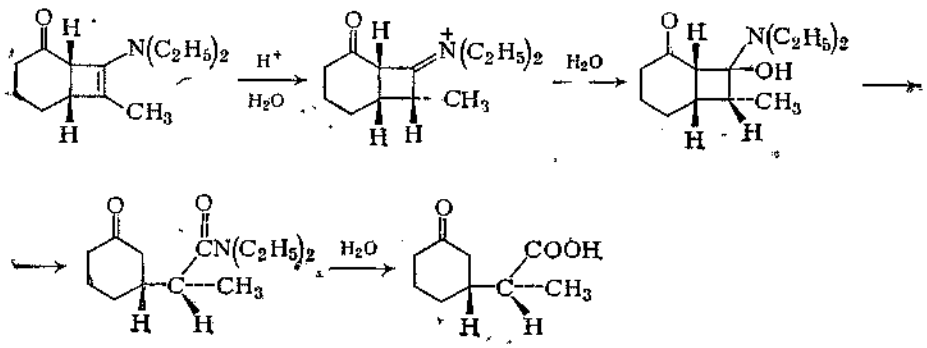
СХЕМА 10.9. СИНТЕЗ ЮВАБИОНА ПО ФИЧИНИ С СОТР. [45ж]



реохимия определяется бициклическим промежуточным аддуктом Дильса — Альдера. Используемый аддукт имеет требуемую относительную конфигурацию двух хиральных центров, конфигурация которых в дальнейшем не меняется. Стадия C приводит к смеси диастереомеров, которую далее используют в стадиях D и E; однако этот хиральный центр отсутствует в конечном веществе, и, таким образом, проблема общей стереохимии синтеза не возникает.

В синтезе на схеме 10.9 стереохимия фиксируется на одной из ранних стадий. Стереоселективность протонирования фрагмента енамина

при гидролизе на стадии B является результатом предпочтительного протонирования с менее затрудненной стороны молекулы:

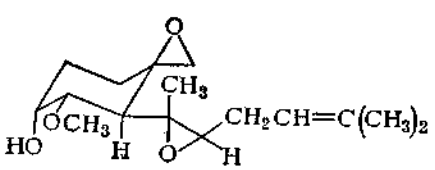


Другие превращения не влияют на хиральные центры, и весь синтез стереоселективен. Интересно отметить, что на стадии E в качестве синтетического эквивалента нуклеофильного ацила используют защищенный цианогидрин.

Эти серии синтезов показывают, что существует много путей синтеза алифатической цепи ювабиона. Методы создания необходимой конфигурации в трех синтезах, где это было сделано, также различны. В схеме 10.5 использован метод асимметрического синтеза. Схема 10.6 основана на создании определенной конфигурации бициклического интермедиата и использовании нужного изомера для последующих стадий. В схеме 10.9 конфигурация хиральных центров создается в результате стереоселективного протонирования.

Описано много синтезов полифункциональных природных веществ, некоторые из них рассматриваются в следующих разделах. Выбор примеров обусловлен не каким-то особым значением синтезируемых соединений; они иллюстрируют, как в синтезе довольно сложных молекул переплетаются проблемы создания скелета молекулы, введения функциональных групп и стереохимического контроля.

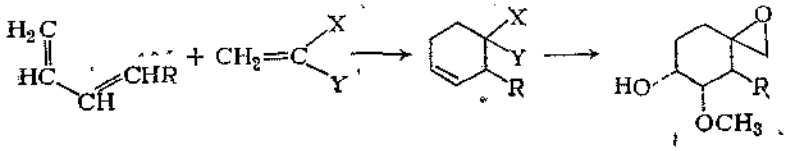
Фумагилол. Фумагилол — спирт, который входит в состав антибиотика эфирного типа — фумагилина. Хотя размеры его молекулы сравнимы с ювабионом, проблема стереохимии более сложна: имеется шесть хиральных центров. Две эпоксидные группы вносят свою сложность: они



фумагилол

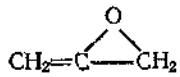
относительно реакционноспособны и поэтому должны быть введены на последних стадиях синтеза. Наиболее общими методами введения эпоксидного кольца являются окисление алкена, реакция карбонильной группы с илидом серы и внутримолекулярная нуклеофильная циклизация. Поскольку в молекуле имеется цикл, одним из возможных подходов к синтезу фумагилола может быть построение кольца с последующим присоединением боковой цепи. Цикл можно получить внутримолекулярным алкилированием или конденсацией, но поскольку это кольцо шестичленное, то следует рассмотреть и реакцию Дильса — Альдера. Можно ли использовать диенофил с заместителями X и Y, которые можно было бы превратить в экзоциклический эпоксид? Если так, то реакция Дильса — Альдера была бы заманчива тем, что она дала бы

соединение с двойной связью в положении, где в конечном итоге должны стоять гидроксильная и метоксильная группы. Эти группы можно было бы ввести рядом региоселективных и стереоспецифичных реакций по двойной связи. Если все эти превращения считать возможными, то проблема сводится к синтезу диена, в котором R можно было бы превратить в нужную боковую цепь.

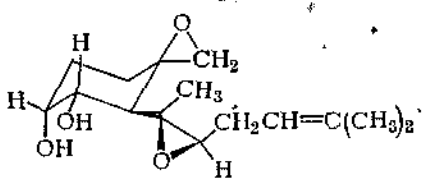


Решение синтетической проблемы было достигнуто Кори и Снайдером [46]. *Синтез фумагиллола приведен на схеме 10.10.*

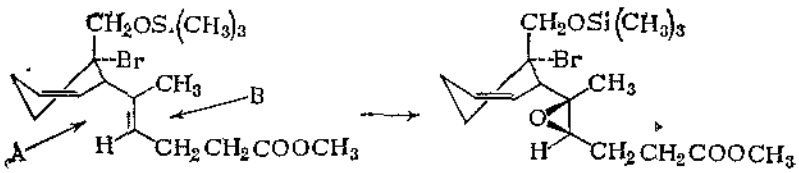
α-Бромакролеин реагирует как синтетический эквивалент неустойчивого и, вероятно, нереакционноспособного диенофила, оксида аллена

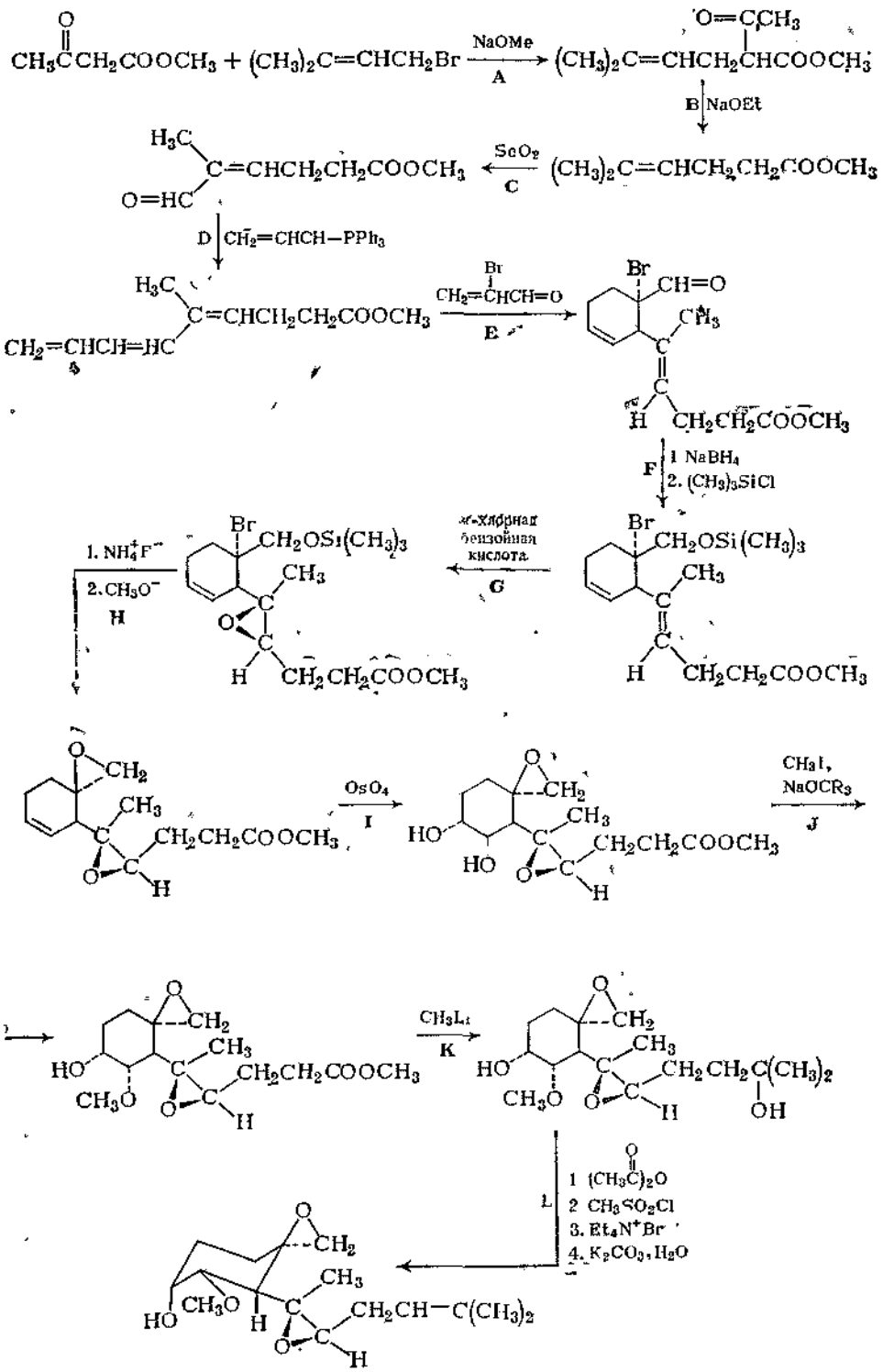


Эпоксидное кольцо образуется на стадии H в результате внутримолекулярного алкилирования после восстановления альдегидной группы в *первичную спиртовую*. На *стадии I создается нужная конфигурация* гидроксильной и метоксильной групп. Оксид осмия(VIII) обеспечивает *син*-присоединение. Конфигурация по отношению к боковой алкильной цепи определяется пространственными факторами: реагент подходит к двойной связи со стороны, противоположной алкильному заместителю. Селективное метилирование диола на стадии J является, вероятно, результатом бо́льшей доступности экваториального гидроксила: селективно метилируется именно экваториальная гидроксильная группа. Селективность этой стадии полностью не выяснена, так как умеренный выход (65%) желаемого продукта не исключает возможность частичного образования другого изомера.

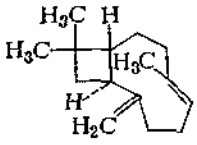


На стадии G возникает вопрос как о химической, так и о стереохимической селективности. Необходимо окислить трехзамещенную двойную связь, а не эндоциклическую двойную связь. Это можно сделать благодаря повышенной реакционной способности более замещенной алкеновой связи в реакции окисления надкислотой. Окисление может происходить с двух неидентичных (диастереотопных) сторон двойной связи. Наблюдаемое (и желаемое) направление окисления осуществляется благодаря пространственному экранированию, создаваемому с тыльной стороны двойной связи бромом и триметилсилильной группой, как показано ниже (A — *предпочтительная атака с фронта*, B — *подход с тыла* затруднен):




NaOMe
A
B NaOEt
SeO2
C
D
E
F 1. NaBH4 2. (CH3)3SiCl
м-Хлорнадбензойная кислота
G
1. NH4+F−
2. CH3O−
H
OsO4
I
CH3I, NaOCR3
J
CH3Li
K
1 (CH3C)2O
2 CH3SO2Cl
3. Et4N+Br
4. K2CO3, H2O
L

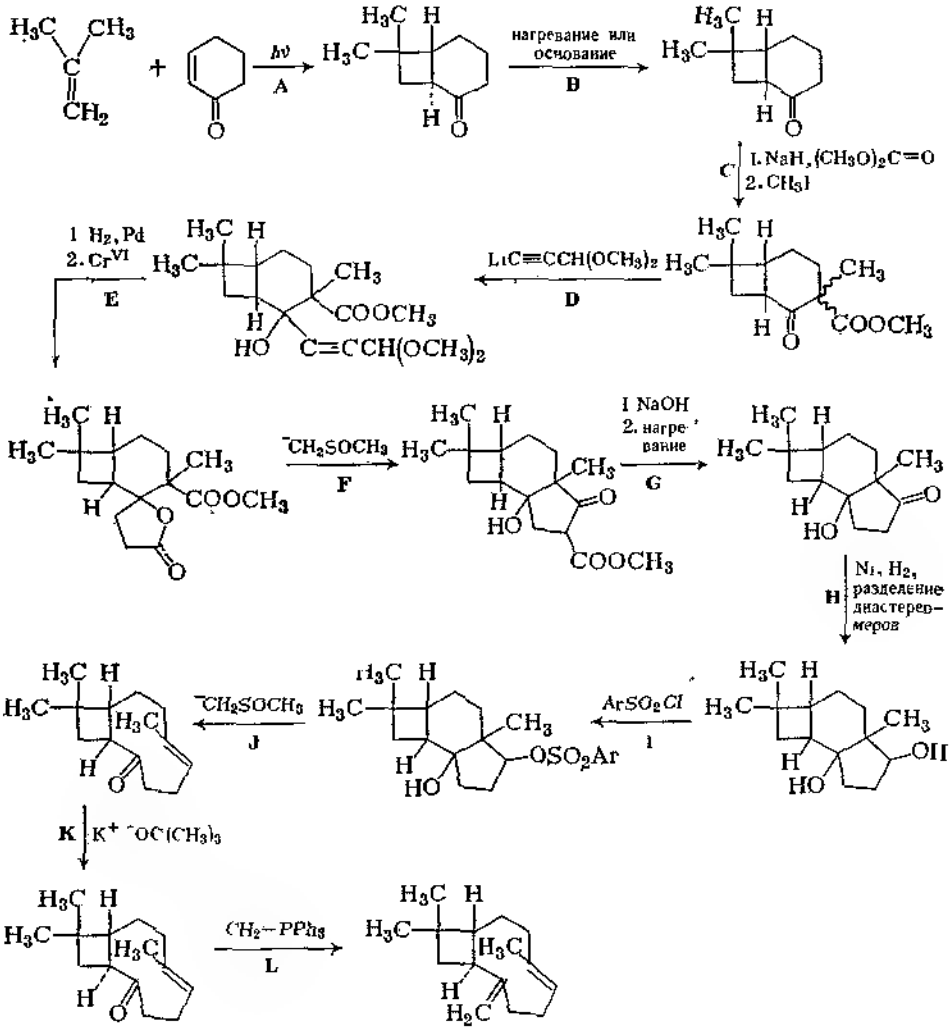
Кариофиллен. Кариофиллен является сесквитерпеном, при синтезе которого возникает проблема построения системы конденсированных колец: малого (четырехчленного) со средним (девятичленным). Функциональный характер не сложен: имеются только двойные связи. В молекуле *два хиральных центра и один алкеновый фрагмент, который должен* иметь *транс*-конфигурацию.



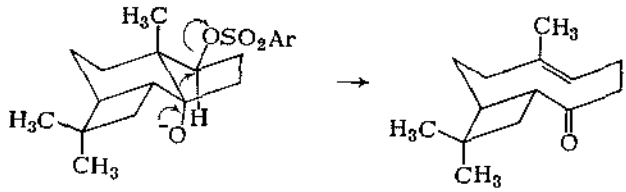
кариофиллен

Успешный синтез кариофиллена приведен на схеме 10.11 [47]. Некоторые реакции превращения функциональных групп в этой схеме не требуют специального комментария, так как они обсуждены в других разделах Стадии A (см. разд. 6.2), B, C (см. разд. 1.4 и 2.4), D (см.

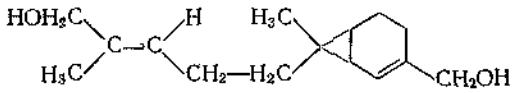
СХЕМА 10.11. СИНТЕЗ КАРИОФИЛЛЕНА [47]



разд. 5.1), G, H (см разд. 3.1), I и L (см. разд. 2.5) представляют собой довольно известные превращения. Особенностью стадии D является введение потенциальной сложноэфирной группы в виде диметоксиацеталя. После удаления тройной связи ацеталь превращают в карбоксильную группу гидролизом и окислением Вследствие близости гидроксильной группы происходит лактонизация Стадия F представляет собой конденсацию Дикмана (см. разд. 2.4) с α-углеродом лактонного кольца, играющим роль нуклеофила. Ключевой стадией является стадия J. Здесь для построения цикла среднего размера используют фрагментацию (см. разд. 8 5) Эта реакция также позволяет создать нужную конфигурацию сочленения колец, так как наличие соседней карбонильной группы обуславливает эпимеризацию в более устойчивое *транс*-сочленение Реакция фрагментации стереоспецифична. Из двух диолов, разделенных на стадии H, только один, с *цис*-расположением гидроксильной и ангулярной метильной групп будет фрагментироваться в желаемый *транс*-алкен:



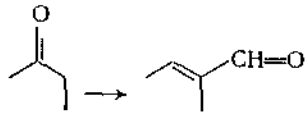
Сиренин. Сиренин — половой гормон грибка *Allomyces*,



сиренин

Алкеновую связь надо создать так, чтобы гидроксиметильная группа заняла *транс*-положение относительно алкильного заместителя. Синтез, приведенный на схеме 10.12, выполнен Греко [48]. Описаны и другие синтезы. В качестве исходного соединения используют доступное природное вещество гераниол.

Интересны все этапы синтеза. На стадии A используется специальный способ S_N2 замещения арилсульфоната ионом хлора. Особые условия необходимы для того, чтобы препятствовать образованию изомерных хлоридов, так как имеется аллильная система. На стадии B происходит взаимодействие с металлорганическим соединением (см. разд 5.1), которое облегчено из-за аллильного характера реагирующего вещества. На стадии C триен селективно гидроборируют по концевой связи, используя объемистый дизамещенный боран (дизоамилборан) и затем окисляют первичную спиртовую группировку в карбоксильную, не затрагивая двойные углерод-углеродные связи. На стадии E строят бициклическую систему. После обычного α-дназокетонного синтеза (см. разд. 8.2) проводят разложение в присутствии медного катализатора. Образование кольца протекает как внутримолекулярное присоединение карбена (см. разд. 8.2) Стадия F кажется шагом назад, но благодаря этому удается стереоселективно ввести функциональную группу с кислородом. На следующей стадии используют фосфонатную модификацию реакции Виттига, которая, как известно, протекает с требуемой стереохимией (см. разд 5 2). Стадии от H до J являются последовательностью реакций, которые могут провести превращение:



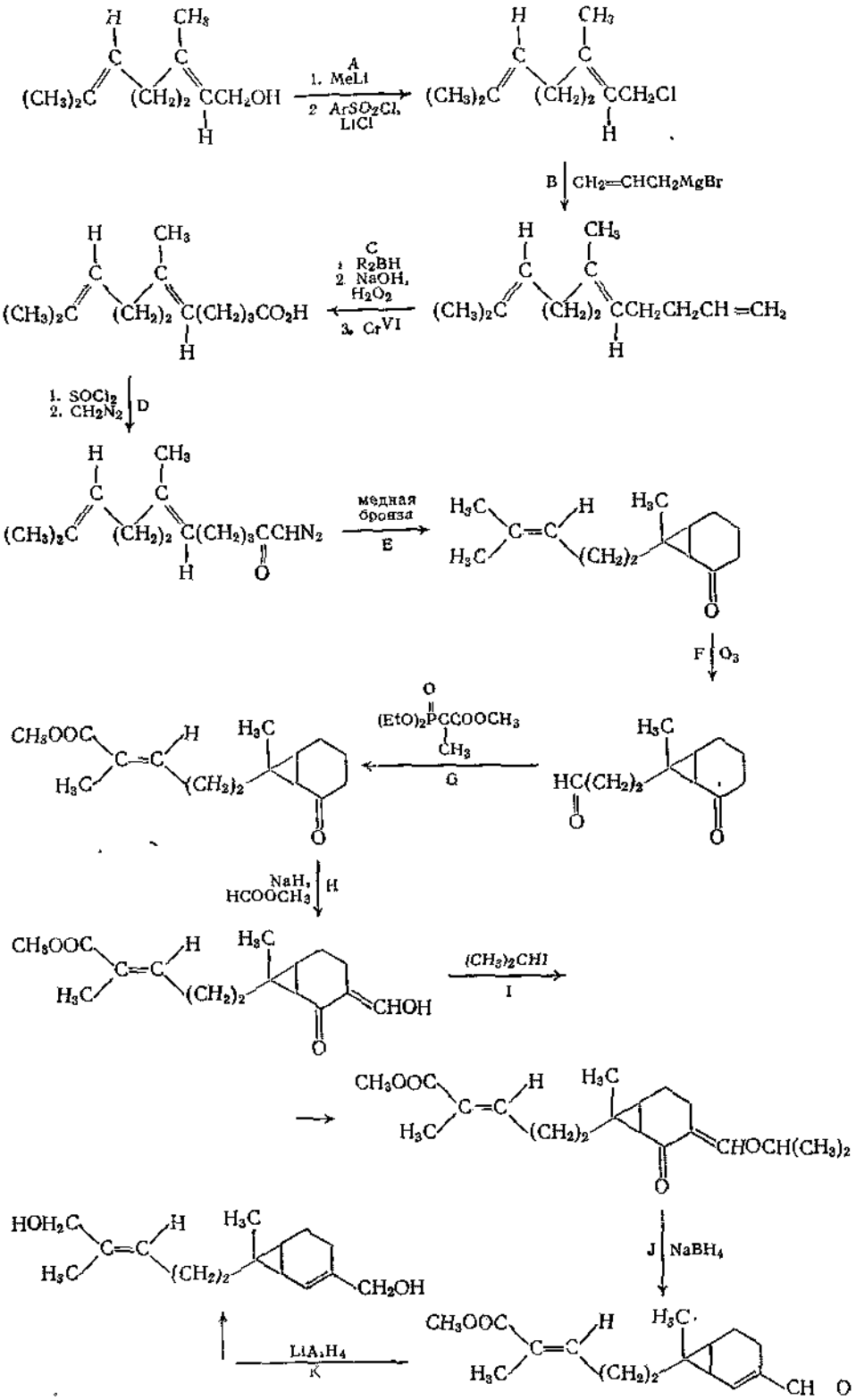
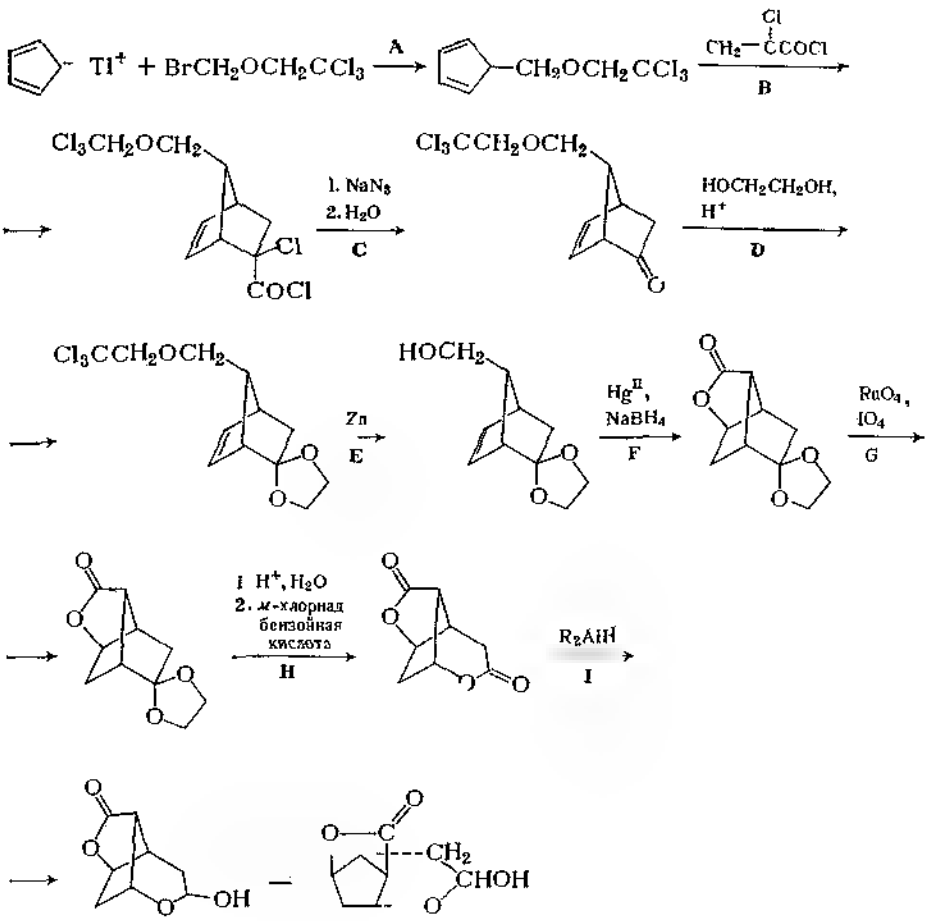
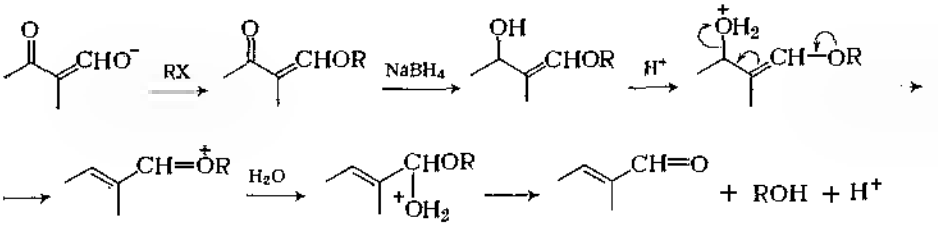

A
1. MeLi
2 ArSO2Cl, LiCl
B
CH2=CHCH2MgBr
C
1. R2BH
2. NaOH, H2O2
3. CrVI
1. SOCl2
2. CH2N2
D
медная бронза
E
F
O3
G
NaH, HCOOCH3
H
(CH3)2CHI
I
J
NaBH4
LiAlH4
K

СХЕМА 10.13. СИНТЕЗ ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ [48а]

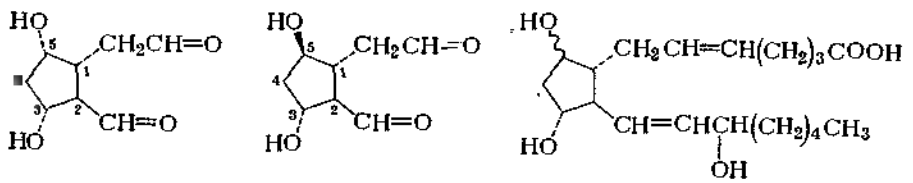


Механизм этих стадий приведен ниже.



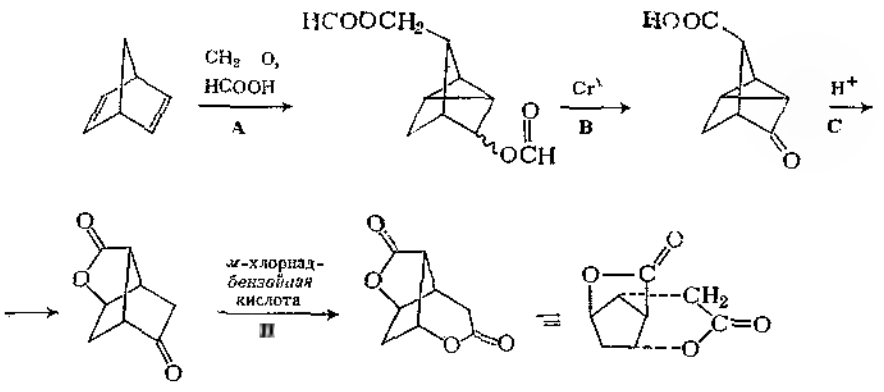
Финальной стадией К является восстановление альдегидной и сложноэфирной групп в первичные спиртовые действием $LiAlH_4$.

Интермедиаты синтеза простагландинов. На схемах 10.13 — 10.16 приведены некоторые синтетические подходы к структурам (11) и (12):



11 12 простагландин

СХЕМА 10.14. СИНТЕЗ ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ [48а]



Эти стереоизомерные соединения являются интермедиатами в синтезе простагландинов — класса природных соединений, присутствующих в очень небольших количествах в различных органах млекопитающих и *других живых организмах. Синтез этих соединений представляет в* настоящее время большой интерес, так как они проявляют широкий спектр потенциальной физиологической активности, а выделять из природных *источников их нелегко. Альдегидную группу этих интермедиатов ис*пользуют для введения боковых цепей, обычно с использованием реагентов Виттига, содержащих дополнительную функциональную группу. *Каждый из путей синтеза планируют так, чтобы получить продукт* стереохимически чистым. Это имеет большое значение, так как каждый

СХЕМА 10.15. СИНТЕЗ ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ [48б]

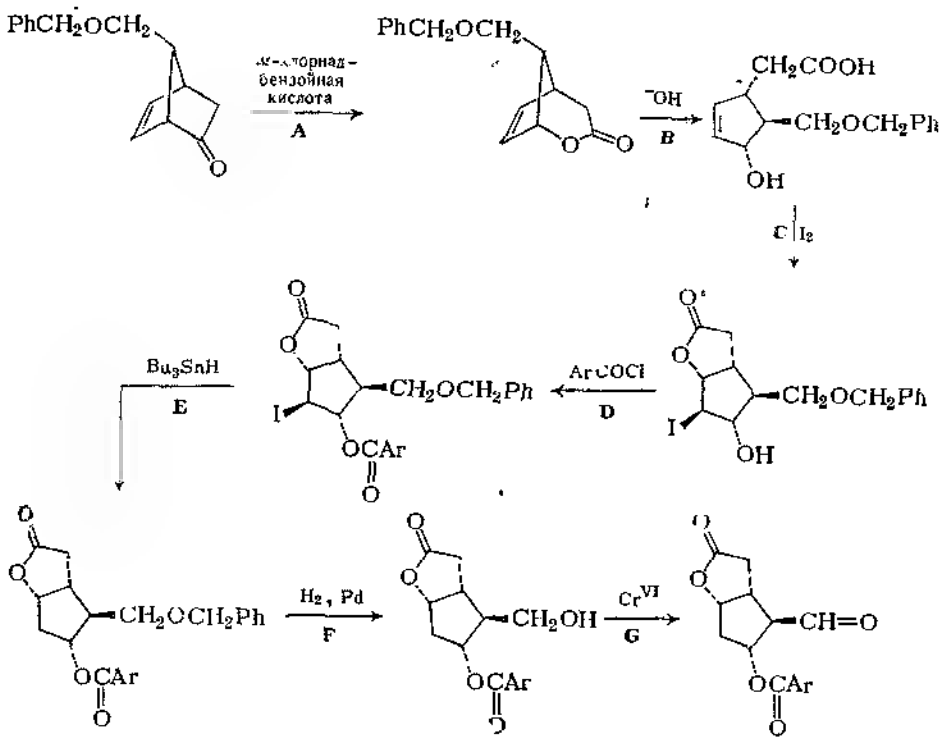
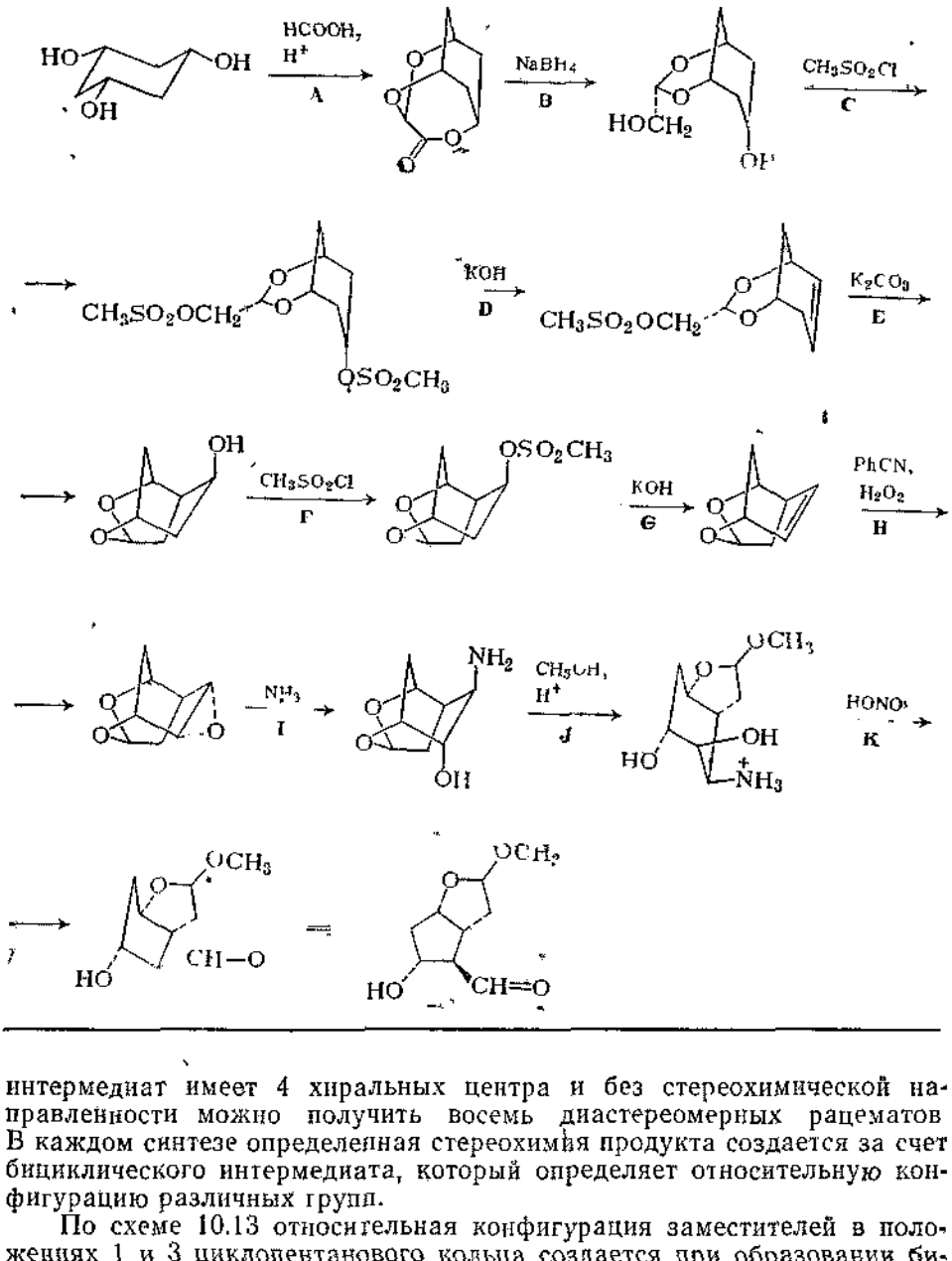


СХЕМА 10.16. СИНТЕЗ ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ [486]



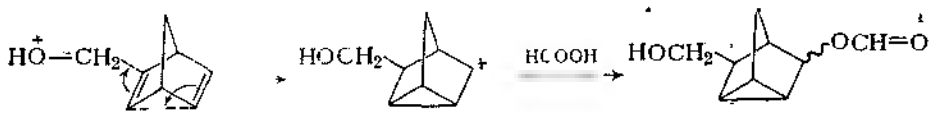
интермедиат имеет 4 хиральных центра и без стереохимической направленности можно получить восемь диастереомерных рацематов В каждом синтезе определенная стереохимия продукта создается за счет бициклического интермедиата, который определяет относительную конфигурацию различных групп.

По схеме 10.13 относительная конфигурация заместителей в положениях 1 и 3 циклопентанового кольца создается при образовании бицикло[2 2.1]гептенового кольца на стадии В. Геометрия кольца требует, чтобы две новые углерод-углеродные связи, создаваемые на стадии В, имели *цис*-ориентацию относительно друг друга. Следующая стереохимически важная манипуляция с заместителями при С-1 и С-3 происходит на стадии Н, когда проводят окисление по Байеру – Виллигеру. Поскольку эта реакция протекает с сохранением конфигурации мигрирующей группы (см. разд. 9 5), *цис*-расположение заместителей у С-1 и С-3 сохраняется. Заместители при С-2 и С-5 должны иметь *цис*-расположение относительно друг друга, но занимать *транс*-положение по отношению к заместителям при С-1 и С-3 Ключевой реакцией для создания такого расположения является также стадия В. Атака диено-

фила происходит с менее затрудненной стороны замещенного циклопентадиена. *цис*-Положение заместителя при С-2 по отношению к кислороду при С-5 обеспечивается образованием внутримолекулярной С—*О-связи на стадии* F

В схеме 10.14, которая значительно короче, чем 10.13, используют те же общие методы создания стереохимических отношений. На стадии С при протонировании происходит раскрытие циклопропанового кольца. Возникающий карбениевый ион захватывается внутримолекулярно и поэтому заместители при С-2 и С-5 оказываются в *цис* положении. Для создания *цис*-конфигурации заместителей при С-1 и С-3 используют геометрию бициклической системы и сохранение конфигурации в реакции Байера — Виллигера, как в схеме 10 13. Стадия А представляет собой электрофильное замещение, которое инициируется протонированным формальдегидом. Образующийся катион захватывается муравьиной кислотой, а первичный спирт в условиях реакции формилируется:

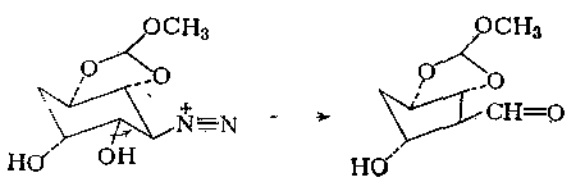
$$CH_2{=}O + H^+ \rightleftharpoons CH_2{=}\overset{+}{O}H$$



Схемы 10.15 и 10.16 приводят к интермедиатам, в которых заместители при С-1, С-3 и С-5 имеют *цис*-ориентацию друг относительно друга: В *схеме 10 15 цис-положение групп при С-1 и С-3 создается при* окислении по Байеру — Виллигеру, которое проводится на первой стадии синтеза. На стадии С создается *цис*-ориентация кислородной функции при С-5. Иодлактонизация является стереоспецифичным *анти*-присоединением и образование *цис*-сочлененных пятичленных колец происходит предпочтительнее, чем *транс*. Другие стадии представляют собой реакции, которые уже были обсуждены ранее.

Последний из путей синтеза (схема 10.16) радикально отличается от схем 10.13—10 15. *цис*-Конфигурация заместителя при С-1 и кислорода при С-5 создается на стадии Е Эта реакция включает сольволиз первичного алкилсульфоната с участием двойной углерод-углеродной связи. *эндо*-Положение гидроксиметильной группы, созданное на стадии В, обеспечивает необходимую стереохимию. Требуемая *эндо*-ориентация создана использованием полностью *цис*-1,3,5-тригидроксициклогексана в качестве исходного соединения для циклизации, проводимой на стадии А.

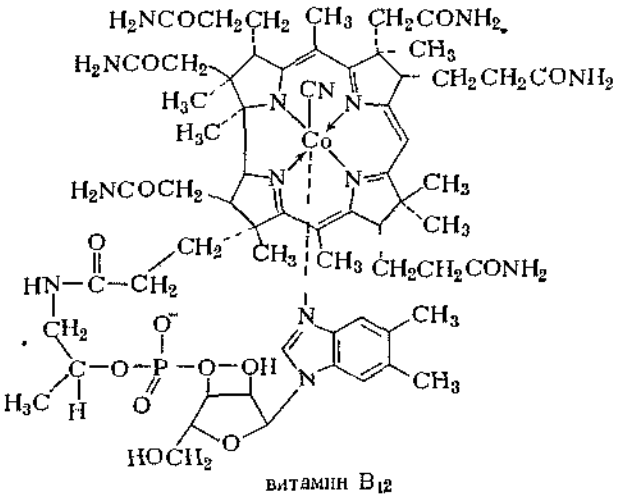
Интересной особенностью схемы 10.16 является то, что циклопентановое кольцо образуется на конечной стадии сужения цикла по Тиффено — Демьянову (см разд. 8.6). Стереохимия циклогексанового предшественника такова, что мигрирующая связь занимает нужное *анти*-положение по отношению к уходящему азотсодержащему заместителю:



Другой интересной особенностью этой схемы является то, что в молекуле *с самого начала имеются гидроксильные группы Их защищают* в виде циклического ацеталя на стадиях А — I. На предпоследней ста-

лии снимают защиту с одной группы, чтобы получить конформацию, необходимую для последней перегруппировки.

Рассмотренные только что схемы иллюстрируют синтезы, которые в настоящее время способны осуществлять химики-органики. Были синтезированы и гораздо более сложные молекулы: например, в 1972 г. описан полный синтез витамина B_{12}, осуществленный после 10-летних усилий [49] С точки зрения сложности полученной молекулы и логического подхода этот синтез является наиболее впечатляющим из всех проведенных до настоящего времени.



витамин B_{12}

Возможность успешной разработки приемлемого плана синтеза с помощью рационального ретроспективного анализа зависит от ряда факторов, среди которых опыт химика, его воображение и прозорливость играют главную роль. Имеет значение и набор реакций, которые может применить химик. Это определяется не только реакциями, которые он помнит, но и способностью использовать доступную химическую литературу, чтобы найти реакцию, пригодную для нужного превращения. Наиболее систематическим и обширным источником этого типа сведений является серия «Synthetic Methods of Organic Chemistry», выходящая под редакцией Тейльхеймера. Эта серия наряду с другими сборниками синтетических методов приведена ниже в общем списке литературы Эти книги являются великолепным источником информации, особенно о превращениях функциональных групп. Разработка удовлетворительного плана определенного синтеза является проблемой, которую надо решать для каждой индивидуальной молекулы или родственных молекул Задачи в конце главы дают возможность читателю попробовать свои способности в этом направлении.

В настоящее время активно исследуется возможность использования ЭВМ для проведения ретроспективного анализа. Это заманчивая альтернатива, так как каталог реакций, который можно заложить в компьютер, много больше, чем имеющийся в памяти химика. Однако сочетание каталога реакций с эффективной программой ретроспективного анализа является сложной задачей Сообщение об общих концепциях ее решения опубликовано Кори и его коллегами [50] Усовершенствования метода опубликовываются по мере их достижения [51]. В основном программа формирует «дерево» потенциальных интермедиатов ретроспективным анализом синтетической цепи Выстраивая в обратном порядке серии найденных предшественников, разрабатывают возможные пути синтеза. Для описания каждой стадии в процессе структурного анализа, приводящего к потенциальному исходному веществу для данного продукта, в английском языке используют термин *«antithetic transform»* (антитетическое преобразование), в русской литературе не встречающийся.

Существующие программы используют интенсивное взаимодействие между химиком и компьютером Связь между химиком и машиной осуществляется с помощью графических структурных формул, написанных химиком. Машина может также дать структуры соединений, которые она создает как потенциальные интермедиаты [52]. Мы здесь не обсуждаем детали програм Система использована Гарвардской группой химиков в синтетическом анализе, и по мере расширения решаемых ею проблем она будет становиться все более полезной. В настоящее время, однако, мало вероятно, что машинный анализ уменьшит необходимость планирования синтезов человеком. В 1971 г Кори по поводу проблемы создания общего метода для решения сложных синтетических про-

блем сказал, «непохоже, что эта работа будет завершена в обозримом будущем» [50] Ясно, однако, что систематическая природа этого подхода поможет определить порядок и стратегию ретроспективного анализа и вероятно, помочь химикам систематизировать их мышление в области синтетической химии

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, NY, 1973

R. E. Ireland, Organic Synthesis, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1969.

W. Theilheimer, Synthetic Methods of Organic Chemistry, V. 1—30, *S. Karger*, Basel, 1946—1976.

S. R. Sandler, W. Karo, Organic Functional Group Preparations, V. I—III, Academic Press, New York, NY, 1968—1972

C. A. Buehler, D. E. Pearson, Survey of Organic Syntheses, Wiley — Interscience, New York, NY, 1970

I. T. Harrison, S. Harrison, Compendium of Organic Synthetic Methods, V. 1, 2, Wiley, New York, NY, 1971, 1974

R. B. Wagner, H. D. Zook, Synthetic Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, NY, 1953

J. ApSimon, The Total Synthesis of Natural Products, V. 1, 2 Wiley — Interscience, New York, NY, 1973.

I. Fleming, Selected Organic Syntheses, Wiley, New York, NY 1973.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1 *W. E. Parham, E. L. Anderson*, J. Am Chem Soc 70, 4187 (1948).
2. *A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried*, J Am Chem Soc. 94, 7827 (1972).
3 *M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, H. G. Khorana*, J. Am Chem. Soc. 84, 430 (1962)
4 *W. H. Hartung, R. Simonoff*, Org React 7, 263 (1953).
5. *E. J. Reist, V. J. Bartuska, L. Goodman*, J. Org Chem 29, 3725 (1964).
6 *R. Gigg, C. D. Warren*, J Chem Soc C, 1903 (1968)
7. *J. F. Klebe*, in Advances in Organic Chemistry, Methods and Results, V. 8, E. C. Taylor (ed.), Wiley - Interscience New York, NY, 1972, pp 97 178; *A. E. Pierce*, Silylation of Organic Compounds, Pierce Chemical Co., Rockford, III, 1968.
8 *E. J. Corey, J. Venkateswarlu*, J. Am Chem Soc 94, 6190 (1972).
9 *M. Tanabe, B. Bigley*, J Am Chem Soc 83, 756 (1961).
10 *H. A. Staab* Angew Chem. 74, 407 (1962).
11 *F. A. Carey, K. O. Hodgson*, Carbohydr Res. 12, 463 (1970)
12 *R. C. Parish, L. M. Stock*, J. Org. Chem 30, 927 (1965); *J. M. Tedder*, Chem. Rev. 55, 787 (1955).
12a *H. B. Henbest, E. R. H. Jones, I. M. S. Walls*, J Chem Soc., 3646 (1950).
12б *M. A. Abdel Rahman, H. W. Elliott, R. Binks, W. Kung, H. Rapoport*, J Med Chem. 9, 1 (1965).
12в *A. M. Michelson, A. Todd*, J Chem Soc., 3459 (1956).
12г *L. Knof* Justus Liebigs Ann. Chem., 656, 183 (1962)
12д *S. D. Sabnis, H. H. Mathur, S. C. Bhattacharyya*, J Chem Soc., 2477 (1963)
13 *M. S. Gibson, R. W. Bradshaw*, Angew Chem Int Ed Engl 7, 919 (1968)
14 *O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano*, J. Am Chem Soc. 94, 679 (1972).
15 *F. Weygand, E. Frauendorfer*, Chem Ber 103, 2437 (1970)
16 *J. Gutzwiller, M. Uskoković*, J Am Chem Soc 92, 204 (1970).
17 *A. Tarrog, S. Abraham, I. L. Chaikoff*, J Am. Chem Soc. 75, 3473 (1953).
18 *C. A. MacKenzie, J. H. Stocker*, J. Org Chem 20, 1695 (1955).
19 *E. J. Corey, R. A. Ruden*, J Org Chem 38, 834 (1973).
20 *J. L. Isidor, R. M. Carlson*, J Org Chem 38, 554 (1973)
21 *G. E. Wilson, Jr., M. G. Huang, W. W. Scholman, Jr.*, J Org Chem 33, 2133 (1968).
22 *C. Djerassi, M. Gorman*, J Am Chem Soc 75, 3704 (1953).
23 *C. Djerassi, F. Patres, J. Romo, G. Rosenbraz*, J. Am Chem Soc 74, 3634 (1952).
24 *D. W. Emerson, H. Wynberg*, Tetrahedron Lett., 3445 (1971).
25 *E. J. Corey, J. E. Richman*, J Am Chem Soc 92, 5276 (1970).
26 *A. I. Meyers, D. L. Temple, Jr.*, J Am Chem Soc. 92, 6644 (1970); *D. Haidukewych, A. I. Meyers* Tetrahedron Lett., 3031 (1972)
27. *R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbruggen* J Am Chem. Soc. 88 852 (1966).
28. *A. A. Abdeen, G. R. Delpierre, J. S. Fruton*, J Am Chem Soc 87, 5469 (1965).
29 *G. Stork, L. Maldonado*, J Am Chem Soc 93, 5286 (1971); 96, 5272 (1974).
30 *D. Seebach*, Synthesis, 17 (1969); *D. Seebach, E. J. Corey*, J. Org Chem., 40, 231 (1975).
31 *J. E. Baldwin, G. J. Höfle, O. W. Lever, Jr.*, J Am Chem Soc. 96, 7125 (1974)
32 *G. F. Nezin, W. H. Morrison III, H. M. Walborsky*, J Org Chem 39, 600 (1974).
33 *G. Stork, L. Maldonado*, J Am Chem Soc 93, 5286 (1971), 96, 5272 (1974)

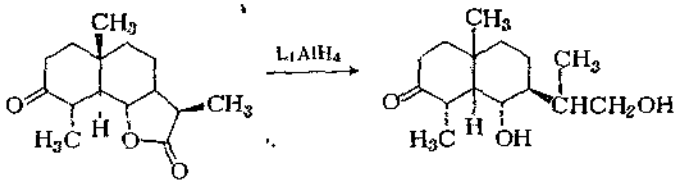
32б *D. Seebach*, Synthesis, 17 (1969).
32в. *J. E. Richman, J. L. Herrmann, R. H. Schlessinger*, Tetrahedron Lett., 3267 (1973); *J. L. Herrmann, J. E. Richman, R. H. Schlessinger*, Tetrahedron Lett., 3271 (1973).
32г. *J. E. Baldwin, G. A. Höfle, O. W. Lever, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7125 (1974).
32д *K. Oshimo, K. Shunoji, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2694 (1973).
33. *E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5675 (1969).
34. *S. G. Levine*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6150 (1958); *G. Wittig, W. Böll, K. H. Krück*, Chem. Ber. **95**, 2514 (1962).
35. *C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 5374 (1972).
36. *D. Seebach, D. Enders*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **14**, 15 (1975).
36а. *G. Stork, M. E. Jung*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3682 (1974).
36б *A. I. Meyers, N. Nazarenko*, J. Org. Chem. **38**, 175 (1973).
36в *E. J. Corey, B. W. Erickson, R. Noyori*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1724 (1971).
36г. *D. A. Evans, G. C. Andrews, B. Buckwalter*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5560 (1974); *W. C. Still, T. L. Macdonald*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5561 (1974).
36д. *L. S. Hegedus, R. K. Stiverson*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3250 (1974).
36е *S. Shatzmiller, P. Gygax, D. Hall, A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta, **56**, 2961 (1973).
36ж *P. L. Stotter, R. E. Hornish*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 4444 (1973).
37. *J. D. Morrison, H. S. Mosher*, Asymmetric Organic Reactions, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971.
38. *W. E. Doering, R. W. Young*, J. Am. Chem. Soc. **72**, 631 (1950).
39. *D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5828 (1952).
40. *D. J. Cram, K. R. Kopecky*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 2748 (1959).
41. *G. Zeifel, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 393 (1964).
42. *H. C. Brown, N. R. Ayyangar, G. Zweifel*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 397 (1964).
42а. *H. C. Brown, N. R. Ayyangar, G. Zweifel*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1071 (1964); *G. Zweifel, N. R. Ayyangar, T. Munekata, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1076 (1964).
43. *K. R. Varma, E. Caspi*, Tetrahedron **24**, 6365 (1968); *A. Streitwieser, Jr., L. Verbit, R. Bittman*, J. Org. Chem. **32**, 1530 (1967); *D. R. Brown, S. F. A. Kettle, J. McKenna, J. M. McKenna*, Chem. Commun., 667 (1967), *D. J. Sandman, K. Mislow, W. P. Giddings, J. Dirlam, G. C. Hanson*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 4877 (1968).
43а *J. Sauer, J. Kredel*, Tetrahedron Lett., 6359 (1966).
44. *A. I. Meyers, G. Knaus*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 6508 (1974).
45. *E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1491 (1971).
45а *K. Mori, M. Matsui*, Tetrahedron **24**, 3127 (1968).
45б *K. S. Ayyar, G. S. K. Rao*, Can. J. Chem. **46**, 1467 (1968).
45в *B. A. Pawson, H.-C. Cheung, S. Gurbaxani, G. Saucy*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 336 (1970).
45г *A. J. Birch, P. L. Macdonald, V. H. Powell*, J. Chem. Soc. C, 1469 (1970).
45д *A. A. Drabkina, Y. S. Tsizin*, J. Gen. Chem. USSR (Engl. translation) **43**, 422, 691 (1973).
45е *R. J. Crawford*, US Patent 3676506, Chem. Abstr. **77**, 113889e (1972).
45ж *J. Fleini, J. D'Angelo, J. Noiré* J. Am. Chem. Soc. **96**, 1213 (1974).
46 *E. J. Corey, B. B. Snider*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2549 (1972).
47 *E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 485 (1964).
48 *P. A. Grieco*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5660 (1969).
48а *J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7522 (1973).
48б *E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1491 (1971).
48в *R. B. Woodward, I. Gostelli, I. Ernest, R. J. Friarn, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, C. Suter, J. K. Whitesell*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6853 (1973).
49. *R. B. Woodward*, Peter. A. Leermakers Symposium, Wesleyan University, Middletown, CN, 1972.
50 *E. J. Corey*, Q. Rev. Chem. Soc. **25**, 455 (1971).
51 *E. J. Corey, R. D. Cramer, III, W. J. Howe*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 440 (1972); *E. J. Corey, W. J. Howe, D. A. Pensak*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7724 (1974).
52 *E. J. Corey, W. T. Wipke, R. D. Cramer, III, W. J. Howe*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 421, 431 (1972).

ЗАДАЧИ

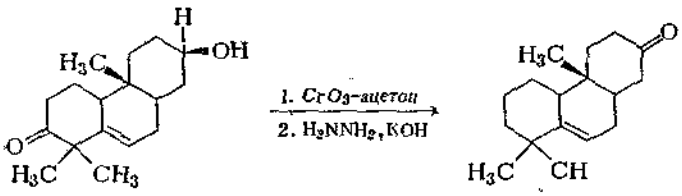
(Литература к задачам приведена на с. 441)

— **10.1.** В каждом из приведенных ниже синтетических превращений указаны соответствующие реагенты. Но реакции в том виде, как они написаны, практически не выполнимы. Какие изменения необходимы, чтобы можно было провести каждое превращение по указанному пути?

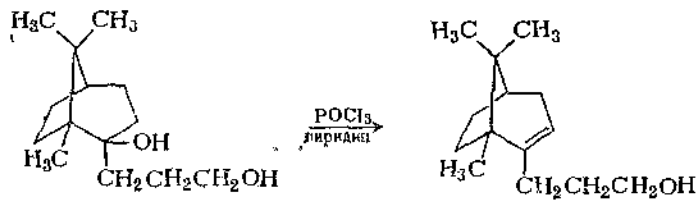
(а)



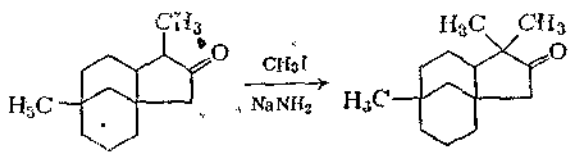
(б)



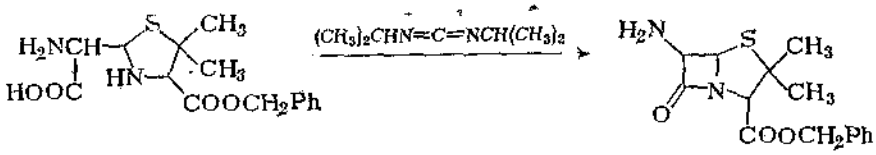
(в)



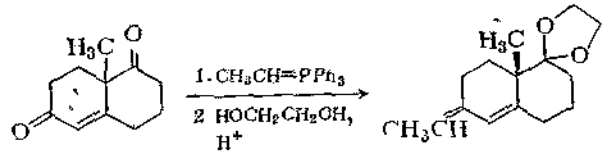
(г)



(д)

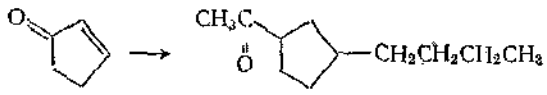


(е)

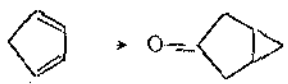


— 10.2. Предложите методы для проведения следующих синтетических превращений:

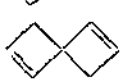
(*а*)



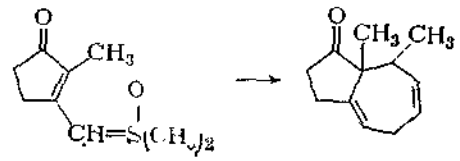
(*б*)



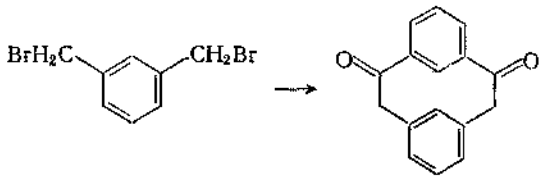
(*в*) $C(CH_2Br)_4$ →

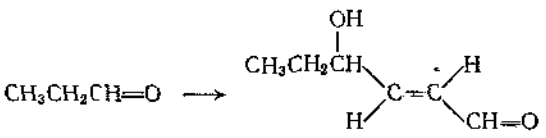


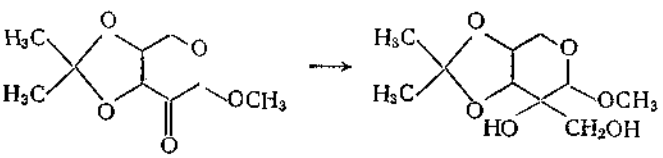
(*г*)

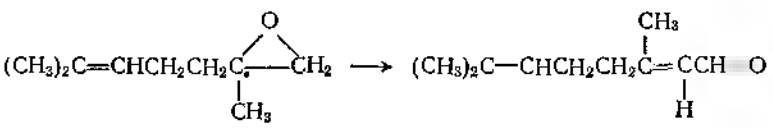


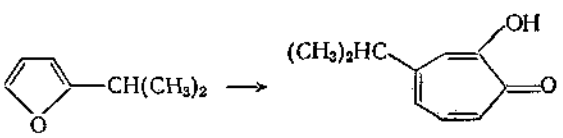
— 10.3. Покажите, как, используя синтетические эквиваленты, такие как в схеме 10.2 и табл. 10.1, и другие нужные реагенты, провести каждое из следующих превращений. (Возможно, что необходимо больше одной стадии.)

(а) 

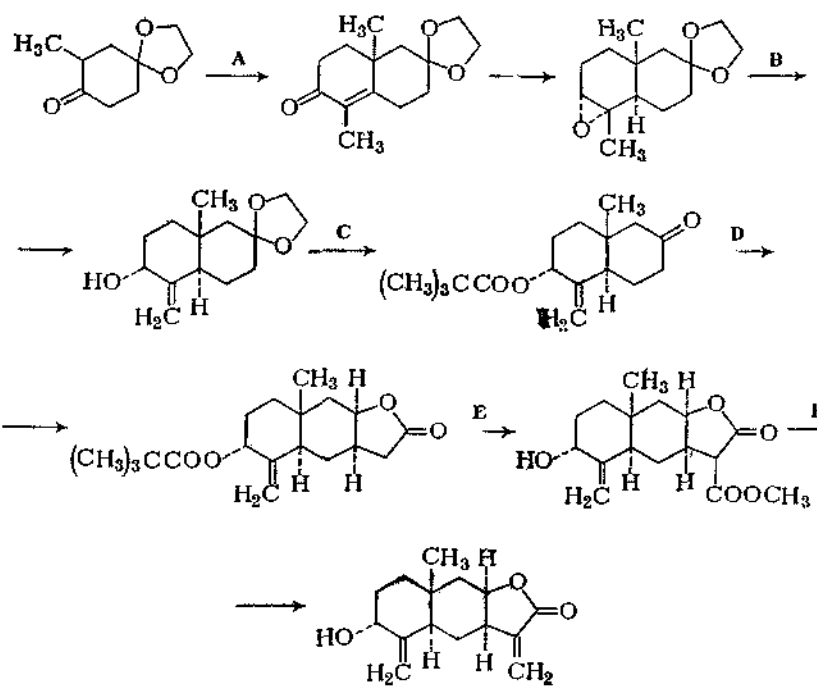
(б) 

(в) 

(г) 

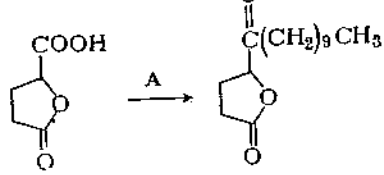
(д) 

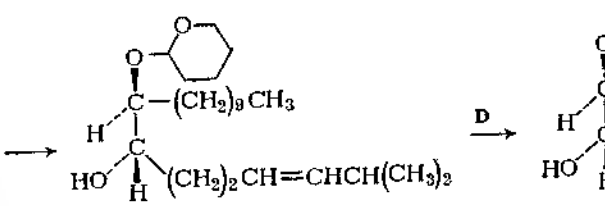
— 10.4. Ниже приведены схемы синтезов некоторых природных соединений. На каждой стадии, обозначенной буквой, укажите реагенты или ряд реакций, с помощью которых можно провести желаемое превращение.

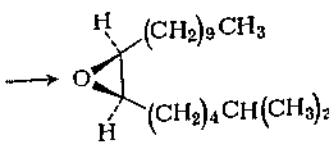
(а) 

изотелекин

(б)

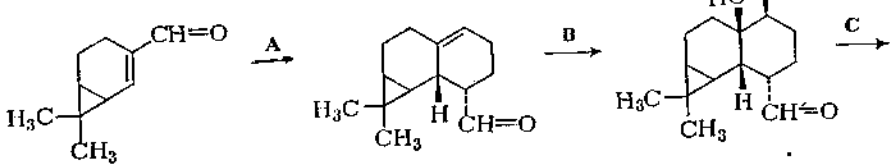


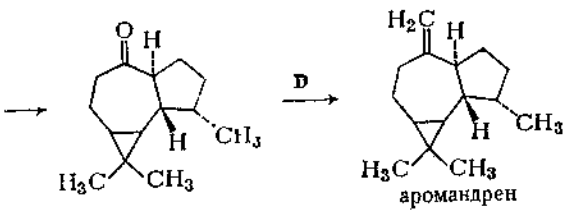




диспалур

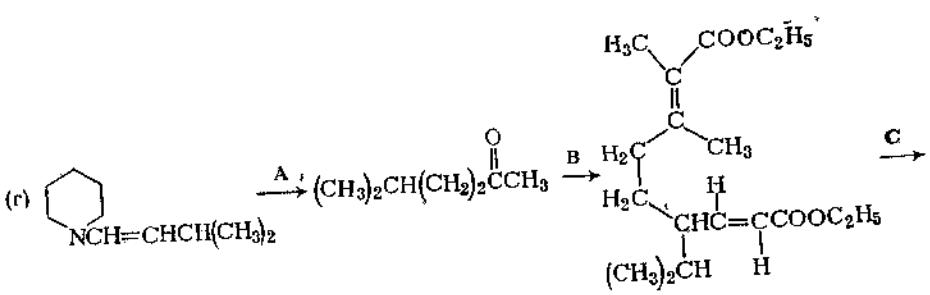
(в)

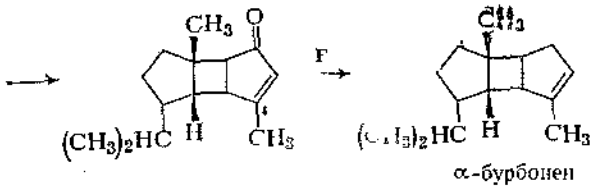




аромандрен

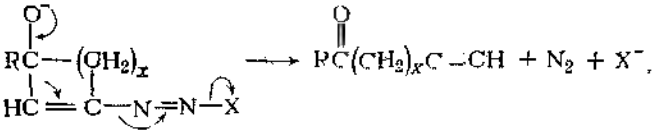
(г)





α-бурбонен

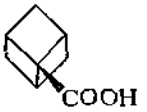
— 10.5. Предложен новый удобный метод синтеза ацетиленовых кетонов, основанный на том, что фрагментация систем типа (13) проходит в мягких условиях:

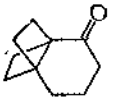


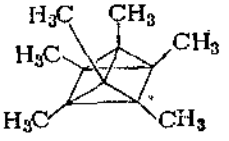
13

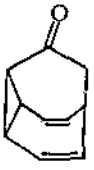
Предложите практический метод получения нужного интермедиата (13) из α,β ненасыщенного кетона с использованием легко доступных реагентов.

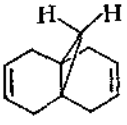
— 10.6. Предложите методы синтеза полициклических соединений, приведенных ниже:

(а) 

(б) 

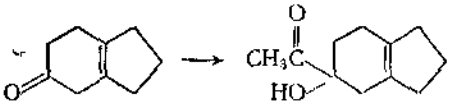
(в) 

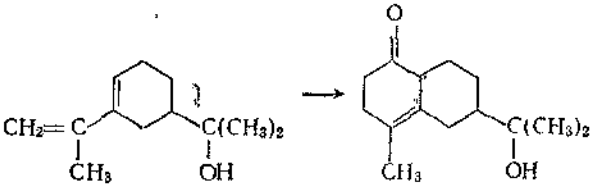
(г) 

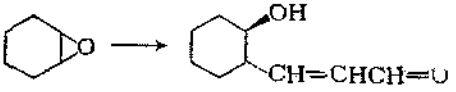
(д) 

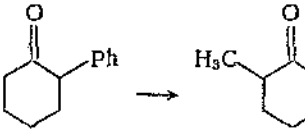
(е)

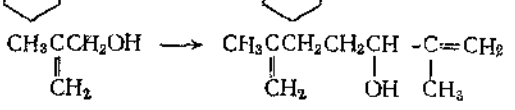
— 10.7. Укажите реагент или короткую последовательность реакций для проведения следующих превращений:

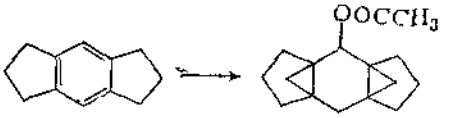
(а) 

(б) 

(в) 

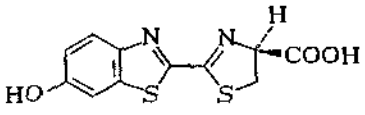
(г) 

(д) 

(е) 

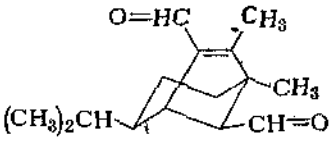
— 10.8. Укажите доступные оптически активные исходные вещества, которые можно было бы использовать для синтеза каждого из следующих соединений.

(а)



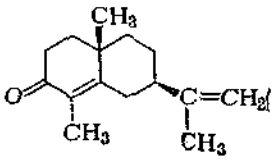
люциферин огневки

(б)



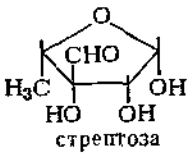
гельминтоспораль

(в)



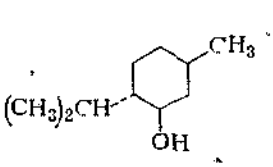
α-циперон

(г)

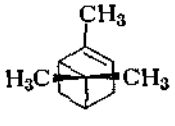


стрептоза

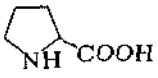
— 10.9. Предложите методы синтеза оптически активных форм приведенных ниже соединений из данных реагентов и любых из следующих доступных оптически чистых веществ:



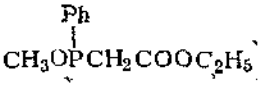
ментол



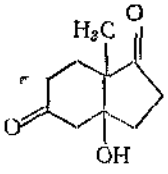
пинен



пролин

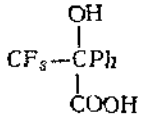


(а)

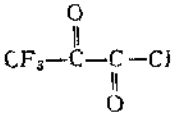


из 2-метилциклопентандиона-1,3, и метилвинилкетона

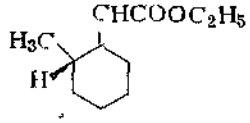
(б)



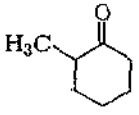
из



(в)



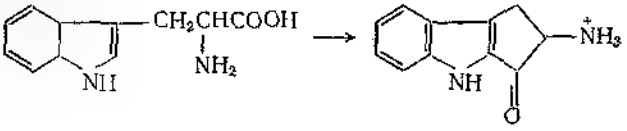
из



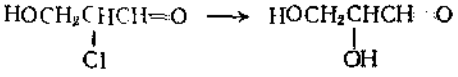
(рацемический)

— 10.10. Укажите, какие функциональные группы надо защитить, чтобы провести следующие синтетические превращения. Предложите возможные защитные группы и подходящие синтетические схемы для проведения каждого превращения.

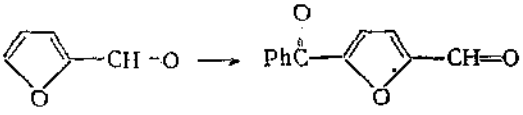
(а)

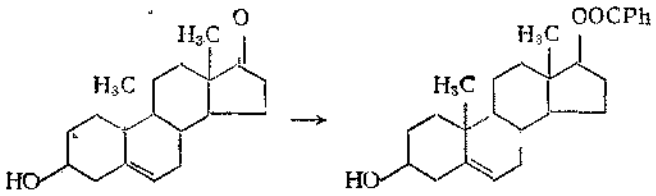


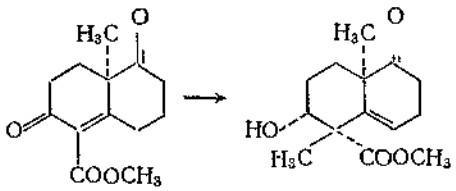
(б)

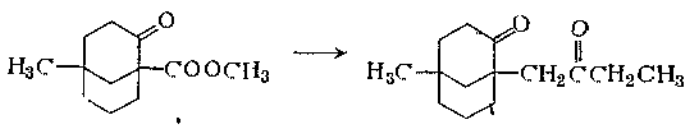


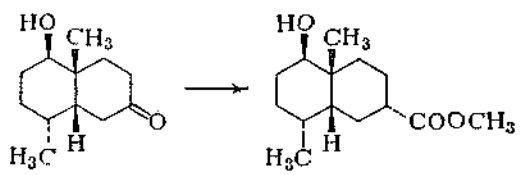
(в)



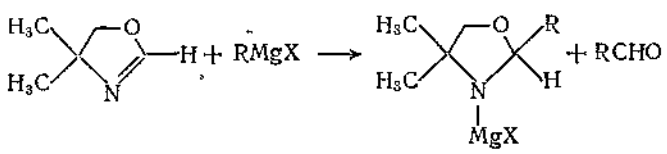
(г) 

(д) 

(е) 

(ж) 

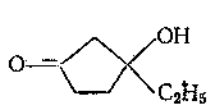
— 10.11. Соединение (14) изучено в качестве потенциального формилирующего агента для металлорганических соединений в соответствии с уравнением:

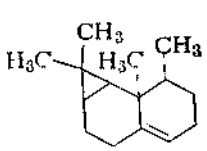


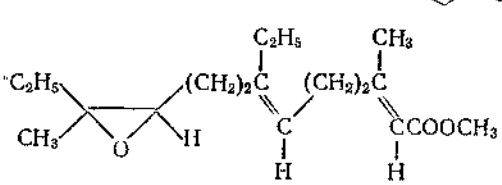
14

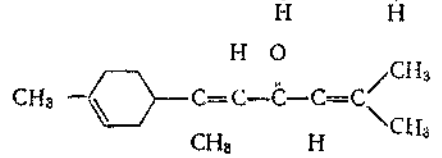
Было найдено, что присоединение металлорганического соединения к (14) неэффективно. Как облегчить проведение этой реакции, так чтобы стадия присоединения была более благоприятной?

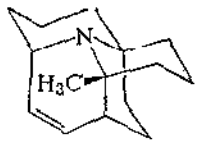
10.12. Проведите ретроспективный анализ схемы синтеза каждого из следующих природных веществ. Предложите по крайней мере три схемы. Обсудите относительные преимущества этих схем и опишите тщательно продуманный план синтеза, основанный на наиболее удачном подходе.

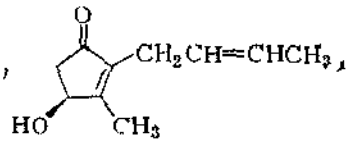
(а) 

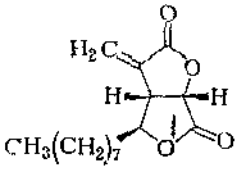
(б) 

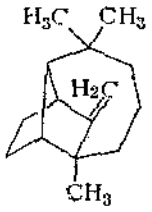
(в) 

(г) 

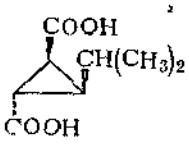
(д) 

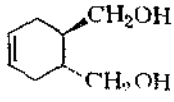
(ж) 

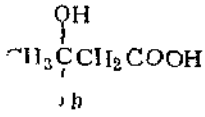
(е) 

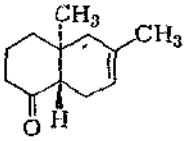
(з) 

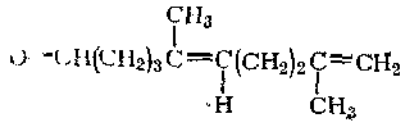
— 10.13. Предложите методы, с помощью которых можно было бы осуществить асимметрические синтезы следующих соединений:

(а) 

(б) 

(в) 

(г) 

(д) 

ГЛАВА 11

СИНТЕЗЫ МАКРОМОЛЕКУЛ

Начиная с 1930 г., значительные усилия химиков-органиков, особенно в промышленных исследовательских лабораториях, были направлены на синтез полимерных материалов. В этой главе представлены некоторые из реакций, которые использовались для создания нужных полимеров. Показано, что основные механизмы реакций полимеризации аналогичны тем, которые уже встречались в реакциях малых органических молекул. Вместе с тем определенные особенности реакций полимеризации связаны с высокими молекулярными массами участвующих молекул.

Известно три основных типа процессов полимеризации.

Цепная полимеризация. Характерной чертой цепной полимеризации является последовательное присоединение к растущей полимерной цепи индивидуальных мономерных единиц. При присоединении каждой последующей мономерной единицы регенерируется реакционноспособный центр, M_a, который, взаимодействуя с другим мономером, продолжает рост цепи:

$$R{-}M_n{-}M_a + M \longrightarrow R{-}M_{n+1}{-}M_a \xrightarrow{M} R{-}M_{n+2}{-}M_a$$

Детальный механизм взаимодействия растущей полимерной цепи и мономерной молекулы может включать радикальный, катионный или анионный интермедиат, отдельные примеры каждого типа даны позднее.

Ступенчатая полимеризация. При ступенчатой полимеризации мономерные единицы не присоединяются последовательно. Удлинение цепи и рост молекулярной массы происходит за счет теломеров и небольших полимеров:

$$M{-}M + M{-}M{-}M{-}M \longrightarrow M{-}M{-}M{-}M{-}M{-}M$$
$$M{-}M{-}M{-}M{-}M{-}M + M \longrightarrow M{-}M_5{-}M$$
$$M{-}M_5{-}M + M{-}M_{20}{-}M \longrightarrow M{-}M_{27}{-}M$$
$$M{-}M_{27}{-}M + M{-}M_{10}{-}M \longrightarrow M{-}M_{39}{-}M \text{ и т. д.}$$

Во многих реакциях такого рода в качестве побочных продуктов образуются небольшие молекулы, например вода или спирт. По этой причине данный класс реакций полимеризации иногда называют *конденсационной полимеризацией.* Однако образование побочного продукта не является обязательным и поэтому предпочтителен термин ступенчатая полимеризация *.

Координационная полимеризация. Координационная полимеризация представляет собой третий общий тип полимеризации. Аналогично цепной полимеризации, присоединение мономерных единиц происходят последовательно. Координационная полимеризация – один из видов цепной полимеризации, но в отличие от нее в присоединении мономера принимает участие помимо мономера и растущей полимерной цепи третья молекулярная частица. При координационной полимеризации на ста-

* В русской литературе такой путь получения макромолекул называют обычно *поликонденсацией*, этот термин и используется в переводе. — *Прим. ред.*

дии присоединения осуществляется координация мономера и полимера с третьей частицей, функция которой состоит в ускорении образования новой связи. Обычно такой частицей является металлический комплекс.

11.1. ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ

11.1.1. ЦЕПНАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ

Процессы, в которых реагирующим центром полимера является свободный радикал, относятся к наиболее важным в цепной полимеризации Этот тип полимеризации обычно называют *свободно-радикальной полимеризацией.* Основная концепция механизма была представлена в гл. 12 кн. 1 при обсуждении химии свободных радикалов.

Обычно полимеризация требует присутствия инициатора, с помощью которого начинаются цепные реакции в полимеризующейся смеси. Типичными инициаторами являются молекулы, имеющие низкую термическую устойчивость и при разложении генерирующие радикалы. Другие системы инициаторов действуют при фотолитическом разложении или в результате окислительно-восстановительных реакций, генерирующих радикальные интермедиаты Константы скоростей индивидуальных стадий развития цепи, следующих за инициированием, обычно очень велики, однако полимеризацию обычно проводят таким образом, чтобы *концентрация реагирующих цепей была очень низкой* ($<10^{-8}$ *М*). В результате общая скорость полимеризации оказывается умеренной.

$$\text{Инициирование:}\quad \mathrm{In} \xrightarrow{k_i} 2\mathrm{In}\cdot$$

$$\text{Развитие цепи:}\quad \mathrm{In}\cdot + \mathrm{M} \longrightarrow \mathrm{In{-}M}\cdot$$

$$\mathrm{In{-}M}\cdot + \mathrm{M} \longrightarrow \mathrm{In{-}M{-}M}\cdot$$

$$\text{Обрыв цепи:}\quad 2\mathrm{In{-}M_n{-}M}\cdot \xrightarrow{k_t} \text{Продукты}$$

Можно провести кинетический анализ системы этого типа. Основные уравнения кинетики свободнорадикальной полимеризации выводятся при условии низкой концентрации стационарного состояния реагирующих радикалов. *При таком условии скорость обрыва равна скорости* инициирования:

$$2k_i[\mathrm{In}] = 2(k_t)[\mathrm{InM}_n\mathrm{M}\cdot]^2$$

$$[\mathrm{InM}_n\mathrm{M}\cdot] = (k_i/k_t)^{1/2}[\mathrm{In}]^{1/2}$$

$$\text{Скорость полимеризации} = k_p[\mathrm{InM}_n\mathrm{M}\cdot][\mathrm{M}] = k_p[\mathrm{M}](k_i/k_t)[\mathrm{Ih}]^{1/2} = k_{\mathrm{obs}}[\mathrm{M}][\mathrm{In}]^{1/2}$$

В константу k_t может входить несколько индивидуальных констант скоростей, *соответствующих каждому из нескольких возможных процессов* обрыва Такое кинетическое уравнение вполне аналогично уравнениям кинетики свободнорадикальных реакций присоединения, приведенных в гл. 12 кн. 1.

Молекулярная масса полимера, полученного с помощью радикальной полимеризации, зависит от относительной скорости развития по сравнению со скоростями стадий, на которых рост полимерной цепи останавливается. Одним из процессов, останавливающих рост цепи, является обрыв, который может происходить при соединении двух радикальных центров или путем диспропорционирования с образованием одного полимера с насыщенной и другого с винильной концевыми группами:

$$2\mathrm{InM}_n{-}\dot{\mathrm{C}}\mathrm{H_2CHX} \longrightarrow \mathrm{InM}_n{-}\mathrm{CH_2CH_2X} + \mathrm{InM}_n{-}\mathrm{CH{=}CHX}$$

Другим процессом, останавливающим рост цепи, является перенос цепи. Перенос цепи не уничтожает реакционный радикальный центр, а останавливает рост полимерной цепи и инициирует новый центр для роста цепи:

$$In M_n—CH_2\dot{C}HX + R—H \longrightarrow In M_n CH_2CH_2X + R\cdot$$

Молекулярная масса полимера определяется относительной частотой переноса и обрыва цепи. Общим механизмом, по которому происходит перенос цепи, является отрыв атома водорода от другой молекулы, находящейся в растворе. Такой молекулой может быть растворитель или другие вещества. Введение в реакционную среду соединений, действующих как переносчики цепи, представляет собой метод регулирования конечного распределения молекулярной массы полимера. Наличие агента, способствующего переносу цепи, означает, что рост данной полимерной цепи будет остановлен, но без обрыва цепи, который разрушил бы активный радикал. Чем выше концентрация или реакционная способность вещества-переносчика цепи, тем чаще прерывается рост цепи, а это приведет к более низкой средней молекулярной массе полимера.

По радикально-цепному механизму способны полимеризоваться соединения, легко вступающие в реакции радикального присоединения. Наиболее активными при радикальной полимеризации являются алкены, содержащие арильную, сложноэфирную, нитрильную группу или галоген, стабилизующие промежуточно образующиеся радикалы. Обычно в радикальной полимеризации более реакционноспособны алкены с концевой двойной связью, чем более замещенные алкены. Основным способом присоединения при радикальной полимеризации является «голова к хвосту». Такая ориентация обеспечивает при каждом присоединении мономера образование наиболее устойчивого радикального интермедиата. Например, присоединение к стиролу происходит с образованием фенилзамещенного радикала, к акрилонитрилу — с образованием цианзамещенного радикала:

$$In\left[CH_2\underset{Ph}{\underset{|}{CH}}\right]_n CH_2\dot{C}HPh + CH_2{=}CHPh \longrightarrow In\left[CH_2\underset{Ph}{\underset{|}{CH}}\right]_{n+1} CH_2\dot{C}HPh$$

$$In\left[CH_2\underset{CN}{\underset{|}{CH}}\right]_n CH_2\dot{C}HCN + CH_2{=}CHCN \longrightarrow In\left[CH_2\underset{CN}{\underset{|}{CH}}\right]_{n+1} CH_2\dot{C}HCN$$

Вследствие этого замещающие группы предпочтительно располагаются вдоль цепи регулярно, а не произвольно.

Технология полимеризации подробно исследована. Существует несколько важных методов проведения полимеризации. В радикальную полимеризацию можно вводить только очень чистый мономер (с добавкой инициатора и агента, регулирующего перенос цепи). Этот процесс называется *полимеризацией в блоке*. Стирол и метилметакрилат являются примерами мономеров, которые с помощью таких процессов превращаются в полимеры. Другим методом является *суспензионная полимеризация*, которая, как следует из названия, происходит в суспензии мономера. Винилхлорид и винилацетат — примеры мономеров, полимеризующихся этим способом. Полимеризация диенов в синтетические каучуки является примером *эмульсионной полимеризации*, значительно отличающейся от суспензионной. Инициатор эмульсионной полимеризации растворим в воде, однако мономер находится частично в мицеллах, образующихся в присутствии мыл или аналогичных поверхностно-активных веществ. Характерная особенность эмульсионной полимеризации состоит в том, что развитие цепи происходит внутри мицеллы, вблизи ее поверхности. Из-за очень большого числа и малого размера мицеллы редко подвергаются атаке инициирующим радикалом и поэтому маловероятен

обрыв, происходящий при столкновении двух радикалов. По мере протекания полимеризации в мицелле растворяется все большее количество мономерных молекул. В результате образуется полимер, содержащий очень длинную цепь. Полимеризацию можно также проводить в таких условиях, когда мономер вначале находится в растворе. Если полимер растворим в растворителе, его выделяют при упаривании растворителя, если не растворим – осаждением из раствора.

Многие практически важные полимеры являются сополимерами, образующимися при *сополимеризации* двух (или более) мономеров. Сополимеризация обсуждена несколько позже, после рассмотрения других важных механизмов цепной полимеризации.

Полимеризация алкенов может инициироваться различными протонными кислотами или кислотами Льюиса. Реакционным центром растущей полимерной цепи является карбениевый ион:

$$A^+ + CH_2{=}CHR \longrightarrow ACH_2{-}\overset{+}{C}HR$$

$$ACH_2{-}\overset{+}{C}HR + CH_2{=}CHR \longrightarrow$$

$$\longrightarrow ACH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H{-}CH_2{-}\overset{+}{C}HR \longrightarrow \longrightarrow ACH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2\overset{+}{C}HR$$

Обрыв цепи происходит в результате потери протона, отрыва гидрид-иона от растворителя (SH) или от другой присутствующей в растворе молекулы, или в результате соединения с анионом:

$$A\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2\overset{+}{C}HR \longrightarrow A\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH{=}CHR + H^+$$

$$A\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2\overset{+}{C}HR + HS \longrightarrow A\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2CH_2R + S^+$$

$$A\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2\overset{+}{C}HR + Y^- \longrightarrow A\left[CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2\underset{R}{\underset{|}{C}}HY$$

Кинетическое уравнение катионной полимеризации выводится из условия низкой концентрации стационарного состояния активно растущих цепей и равенства скоростей стадий инициирования и обрыва цепей:

$$k_i[A^+][M] = k_t[AM^+]$$

$$(k_i/k_t)[A^+][M] = [AM^+]$$

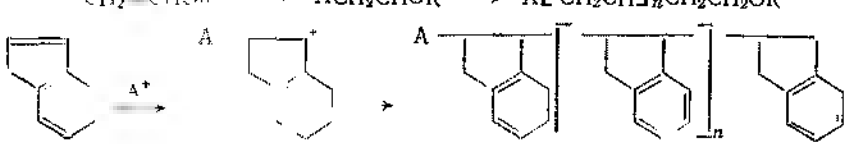
$$\text{Скорость развития} = k_p[AM^+][M] = (k_i/k_t)[A^+][M]^2$$

где $[A^+]$ — концентрация каталитически активной кислоты.

Очень легко полимеризуются по катионному механизму такие алкены, из которых образуются относительно устойчивые промежуточные карбениевые ионы. К мономерам, из которых с помощью катионной полимеризации образуются важные в промышленном отношении полимеры, относятся изобутилен, виниловые эфиры и алкены с ароматическими заместителями:

$$CH_2{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow{A^+} ACH_2\overset{+}{C}(CH_3)_2 \longrightarrow A[CH_2C(CH_3)_2]_n CH_2CH(CH_3)_2$$

$$CH_2{=}CHOR \xrightarrow{A^+} ACH_2\overset{+}{C}HOR \longrightarrow A\left[CH_2\underset{OR}{\underset{|}{C}}H\right]_n CH_2CH_2OR$$



Поскольку при взаимодействии растущей полимерной цепи и мономера образуется наиболее устойчивый из двух возможных карбениевых ионов, катионная полимеризация, аналогично радикально-цепной полимеризации, приводит к регулярному «голова к хвосту» соединению мономерных единиц.

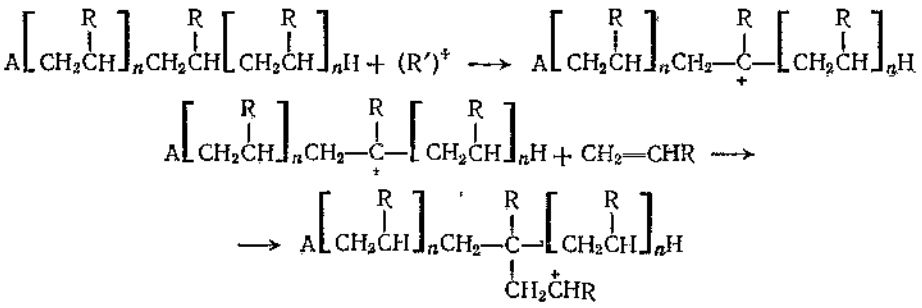
На практике основной механизм катионной полимеризации, конечно, осложняется многими факторами. Многие из каталитических систем состоят из двух компонентов. Например, BF_3 часто является эффективным катализатором только в присутствии небольшого количества воды Активный катализатор может представлять собой аддукт, который действует как донор протонов:

$$BF_3 + H_2O \rightleftharpoons F_3\bar{B}-\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons F_3\bar{B}OH + H^+$$

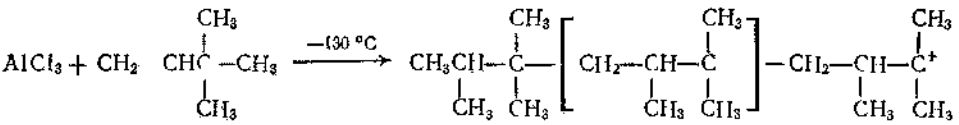
В качестве инициирующих катализаторов можно использовать комбинацию алкилгалогенидов и кислот Льюиса. В такой системе из алкилгалогенидов, вероятно, генерируется карбениевый ион. Этот способ *генерирования карбениевых ионов был рассмотрен в гл. 5 кн. 1.*

$$R{-}X + MX_n \longrightarrow R^+ + (MX_{n+1})^-$$

Так как в катионной полимеризации принимают участие промежуточно образующиеся карбениевые ионы, то существует несколько возможных путей, приводящих к изменению строения полимера За счет отрыва гидрид-иона из внутреннего положения цепи может происходить разветвление цепи:



Для некоторых мономеров перегруппировка и развитие цепи являются конкурирующими процессами. В этих случаях остов полимера состоит из перегруппированных и неперегруппированных мономерных единиц. Характерным примером является полимеризация *трет*-бутилэтилена:



Большая часть повторяющихся звеньев в полимере имеет строение $-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-C(CH_3)_2-$, а не $-CH_2-\underset{\displaystyle C(CH_3)_3}{\underset{|}{CH}}-$ [1].

Возможность осуществления катионной полимеризации и ее скорость оказываются более чувствительными к природе инициатора, чем в радикальных процессах, так как активные катионные центры взаимодействуют с противоионами и с растворителем. В зависимости от растворителя и природы противоиона может в значительной степени изменяться сила связи карбкатиона с противоионом [2] Эти факторы существенно влияют на процессы сополимеризации. В условиях, когда катионный центр является свободным и высоко реакционноспособным,

не должно наблюдаться значительного различия между двумя имеющимися мономерами Однако, когда реакционная способность уменьшается вследствие сильного ионного связывания, селективность может возрасти [3] Например, при сополимеризации изобутилена и *n*-хлорстирола, катализуемой $AlBr_3$, селективность возрастает с увеличением полярности растворителя. Увеличение селективности связано с более эффективной сольватацией и пониженной реакционной способностью в более полярном растворителе.

Цепная полимеризация алкенов может также катализоваться анионными реагентами:

$$A + CH_2{=}CHY \longrightarrow ACH_2\bar{C}HY \xrightarrow{CH_2=CHY} ACH_2\overset{Y}{\underset{|}{C}}HCH_2\bar{C}HY$$

Легче всего анионная полимеризация происходит в том случае, когда в алкенах имеются заместители, стабилизующие карбанион. Однако даже этилен может полимеризоваться по анионному типу, если используют достаточно сильное основание, например алкиллитий. Как и при катионной полимеризации, реакционная способность образующихся полимерных анионов зависит от природы растворителя и противоиона.

Важным классом инициаторов анионной полимеризации являются металлорганические соединения, особенно соединения лития и натрия (см. обзор общих свойств алкилметаллов в гл 5). Реагенты Гриньяра можно применять при полимеризации акрилонитрила или акриловых эфиров, но не углеводородов. При инициировании натрийорганическими соединениями образование активных частиц часто происходит *in situ* из металлического натрия Металлический натрий катализует полимеризацию диенов; в представленном ниже механизме принимает участие дианион, образующийся при димеризации анион-радикала диена:

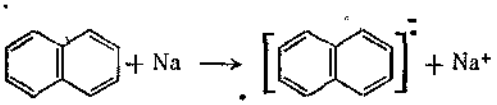
$$\cdot Na + CH_2{=}CHCH{=}CH_2 \longrightarrow [CH_2{=}CHCH{=}CH_2]^{\bullet -} + Na^+$$

$$2Na^+ + 2[CH_2{-}CHCH{=}CH_2]^{\bullet -} \longrightarrow Na^+\ \bar{C}H_2CH{-}CHCH_2CH_2CH{=}CH\bar{C}H_2\ Na^+$$

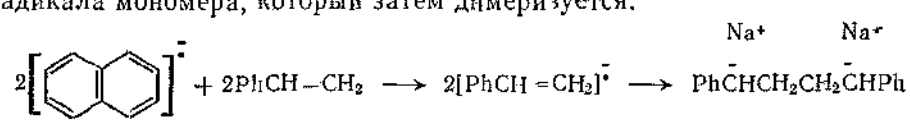
или

$$[CH_2{=}CHCH{=}CH_2]^{\bullet -} + Na \longrightarrow Na^+\ \bar{C}H_2CH{=}CH\bar{C}H_2\ Na^+$$

В другой системе, инициирующей анионную полимеризацию, происходит предварительное образование анион-радикала, например (см. разд. 12.1.7 кн. 1):



Анион-радикал реагирует далее с мономером с образованием анион-радикала мономера, который затем димеризуется:



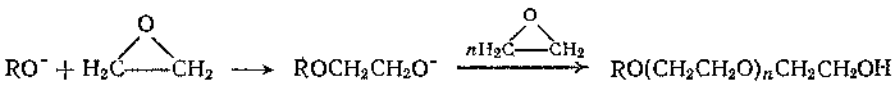
С образования этого дианиона начинается развитие цепи полимера. При использовании хорошо очищенного мономера уменьшается вероятность реакций обрыва цепи, так как отсутствует тенденция к димеризации или диспропорционированию карбанионных реакционных центров, а протонный обмен регенерирует карбанионный центр [4]. Отсюда вытекают следующие положения.

1. Все стадии инициирования происходят очень быстро из-за высокой скорости переноса электрона. Затем цепи растут с постоянной скоростью до тех пор, пока не израсходуется весь мономер. Поэтому все

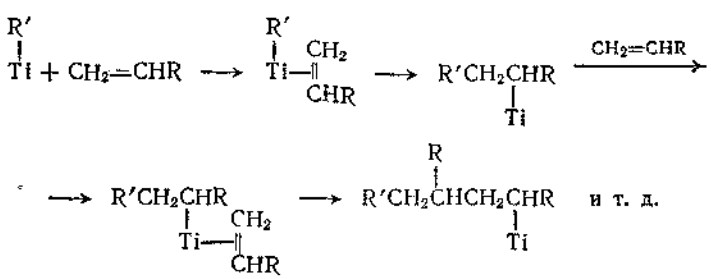
образующиеся при анионной полимеризации цепи имеют одинаковые молекулярные массы, т. е. полимер характеризуется очень близким распределением молекулярных масс.

2. Реакционноспособные концы цепей являются долгоживущими. После того как израсходовался мономер, полимеризация начинается снова при добавлении мономера, поскольку все еще присутствуют активные карбанионные центры Термин «живущий полимер» используется для передачи этого характерного аспекта анионной полимеризации [5]. Однако активные центры исчезают при добавлении воды, спиртов или любых других доноров протона, оказывающихся достаточно кислыми для нейтрализации карбанионных положений

Важным классом мономеров, способных полимеризоваться по анионно-цепному механизму являются эпоксиды. Полимеризация катализуется сильными основаниями, например алкоксид-ионами, и приводит к полиэфирам. На каждой стадии присоединения генерируется новый алкоксидный центр, который может реагировать с другой мономерной молекулой за счет нуклеофильного раскрытия цикла:



Особым типом полимеризации является *координационная полимеризация*. Она представляет собой реакцию между мономером и полимером, которые координированы с каталитическим центром определенного типа. Обычно применяют гетерогенные катализаторы; наиболее известным из них является катализатор Циглера — Натта, который получают взаимодействием триалкилалюминия с четыреххлористым титаном в инертном углеводородном растворителе. Существует множество аналогичных систем. Полагают, что инициирующая группа и, следовательно, растущая полимерная цепь координируются с центрами титана на поверхности катализатора. Титан может также принимать мономер в свою координационную сферу в качестве π-связанного лиганда. Затем две координационно связанные частицы реагируют с образованием удлиненной алкильной цепи и освобождают место, доступное для π-координации другой мономерной молекулы. Истинная структура активного центра и вопрос, насколько тесно связан с происходящим процессом другой присутствующий металл (алюминий), не установлены.



Одной из характерных особенностей катализатора Циглера — Натта является стереохимия полимеризации. Радикальная и катионная полимеризация монозамещенных олефинов приводят к продукту с произвольной стереохимической конфигурацией. Такой продукт называется *атактическим полимером*:

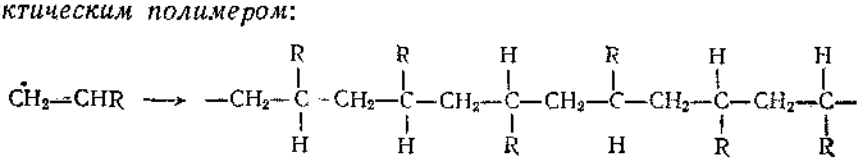
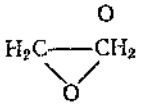
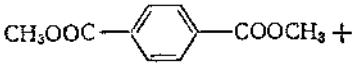
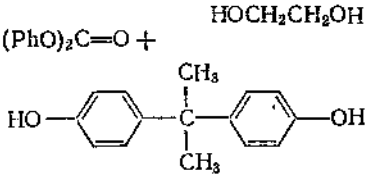
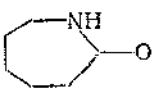
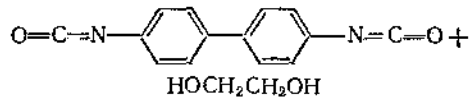
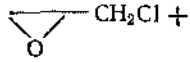
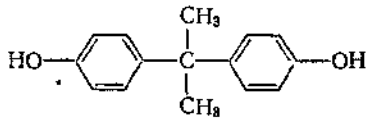


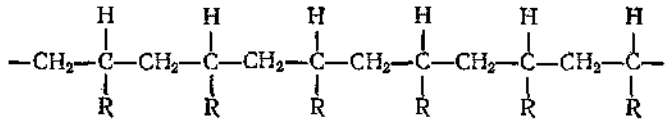
ТАБЛИЦА 11.1. НЕКОТОРЫЕ ВАЖНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Полимеры	Мономеры	Основной метод получения
	Цепная полимеризация	
Полиэтилен (высокой плотности)	$CH_2=CH_2$	Координационная полимеризация
Полиэтилен (низкой плотности)	$CH_2=CH_2$	Радикально-цепная полимеризация
Полипропилен (изотактический)	$CH_2=CHCH_3$	Координационная полимеризация
Полистирол	$CH_2=CHPh$	Катализируемая пероксидами радикально-цепная полимеризация
Полиизопрен (*цис*)	$CH_2=CH-C(CH_3)=CH_2$	Координационная или катализируемая бутиллитием анионная полимеризация
Полиизобутилен	$CH_2=C(CH_3)_2$	Низкотемпературная катионная полимеризация, катализ с помощью BF_3 или $AlCl_3$
Поливинилхлорид	$CH_2=CHCl$	Окислительно-восстановительный катализ, суспензионная полимеризация
Полихлоропрен	$CH_2=CH-C(Cl)=CH_2$	Радикально-цепная Эмульсионная полимеризация, окислительно-восстановительный катализ
Политетрафторэтилен (тефлон)	$CF_2=CF_2$	Радикально-цепная полимеризация в водной суспензии
Поли(метилметакрилат)	$CH_2=C(CH_3)COOCH_3$	Радикально-цепная полимеризация
Полиакрилонитрил	$CH_2=CHCN$	Радикально-цепная полимеризация в водной суспензии
Поли(винилацетат)	$CH_2=CHOCCH_3$ (O)	Радикально-цепная полимеризация
Поли(этиленоксид)		Катализируемая основанием анионная полимеризация
	Поликонденсация	
Полиэфиры		Поликонденсация за счет переэтерификации
		То же
Найлон 66	$^-OOC(CH_2)_4COO^- + H_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}H_3$	Поликонденсация за счет термического амидирования
Найлон 6 (капр		Поликонденсация за счет раскрытия цикла

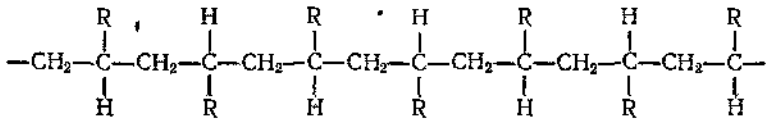
Продолжение табл. 11.1

Полимеры	Мономеры	Основной метод получения
Полиуретаны		Поликонденсация за счет нуклеофильного присоединения
Эпоксидная смола	 	Поликонденсация за счет нуклеофильного замещения

Возможно существование регулярных стереоизомеров, и катализаторы Циглера — Натта способствуют их образованию. Ниже показано два типа стереорегулярных полимеров *Изотактические полимеры* имеют одинаковую конфигурацию всех асимметрических углеродных атомов, тогда как в *синдиотактических полимерах* конфигурация изменяется регулярно вдоль цепи:



изотактический полимер



синдиотактический полимер

Обычно при использовании катализаторов Циглера — Натта образуются изотактические полимеры, однако пропилен, например, может полимеризоваться с образованием синдиотактической формы [6]. Кроме того, полимеры, полученные с использованием катализаторов координации, характеризуются минимальным количеством разветвлений. В результате такие полимеры обладают повышенной кристалличностью и плотностью по сравнению с полимерами того же состава, полученными с помощью радикальной или катионной полимеризации. Высокая степень стереорегулярности при координационной полимеризации, связана, вероятно, со стерическими взаимодействиями в реакционном центре. Упорядоченная стереохимия связывания и последующей реакции мономерных единиц может привести к изотактическому полимеру.

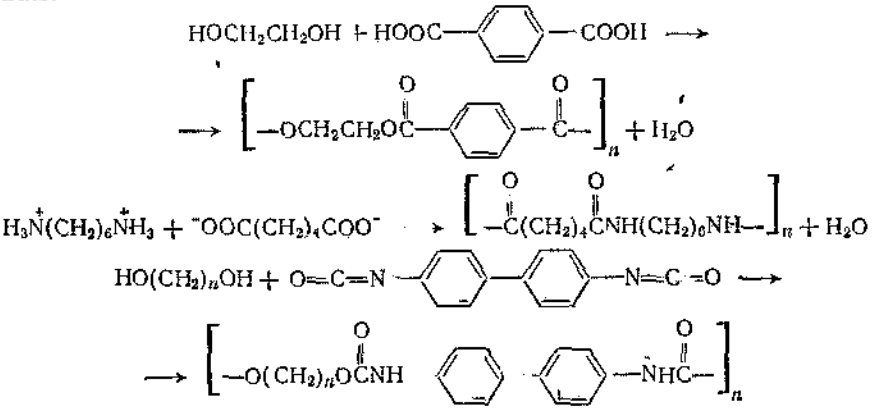
На схеме 11.1 представлены важнейшие полимеры, в том числе некоторые полимеры, полученные методами цепной (присоединительной) полимеризации.

11.1.2. ПОЛИКОНДЕНСАЦИЯ *

Вторым общим типом полимеризации является «ступенчатая», или конденсационная, полимеризация — поликонденсация. В то время как для цепной полимеризации наиболее обычными мономерами являются терминальные алкены, для поликонденсации характерно применение бифункциональных молекул. В качестве примеров поликонденсации при-

* В оригинале — ступенчатая полимеризация. — *Прим. ред.*

ведены реакции, приводящие к полиэфирам, полиамидам и полиуретанам:

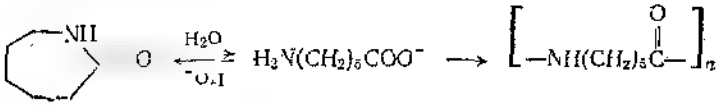


Реакции, происходящие при этих типах полимеризации, качественно не отличаются от реакций соответствующих функциональных групп, ранее рассматривавшихся в этой книге. Особенно часто используются *реакции конденсации по карбонильным группам, однако третий из* приведенных выше примеров представляет собой нуклеофильное присоединение к электронодефицитной кумуленовой системе.

Поликонденсация отличается от цепной полимеризации характером изменения молекулярной массы полимера от времени. При цепной полимеризации в определенный момент времени растущими являются *лишь немногие цепи. В любой момент времени реакционная смесь* содержит в основном полимер, мономер и лишь несколько цепей промежуточной длины, находящихся в состоянии роста. Количество полимера увеличивается, а количество мономера уменьшается во времени, однако длина цепи полимера остается относительно постоянной. В процессе поликонденсации мономер очень быстро исчезает, превращаясь в димер, тример, тетрамер и т. д., и по мере протекания реакции средняя молекулярная масса постоянно увеличивается за счет соединения первоначально образовавшихся единиц. Ступенчатая полимеризация характеризуется присоединением к полимеру скорее теломеров или олигомеров, чем мономерных единиц.

Реакции, применяемые при поликонденсации, для достижения приемлемых молекулярных масс должны протекать с высокой степенью превращения без побочных реакций. Если один из бифункциональных реагентов израсходовался раньше времени, в этот момент рост полимерной цепи обрывается из-за отсутствия реакционно-способных функциональных групп. Например, если мономеры A и B присутствуют в эквимольном количестве и B превращается на 98% в полимер и на 2% — в нереакционноспособный побочный продукт, полимер будет иметь состав $(A)_{50}(B)_{49}$. Необходимая молекулярная масса обычно гораздо выше. Таким образом, для поликонденсации пригодны только очень эффективные реакции.

С помощью ступенчатого процесса поликонденсации в полимеры превращено множество бифункциональных молекул. Полимеры также можно получить из одной бифункциональной молекулы, в которой функциональные группы могут реагировать друг с другом. Превосходным примером такого случая является образование найлона 6 при раскрытии цикла капролактама и последующей линейной полимеризации образующейся аминокислоты:



В табл 11.1 представлены некоторые из полимеров, полученных с помощью процесса поликонденсации. Стремление к созданию полимеров с лучшими характеристиками привело к разработке методов модификации свойств полимеров. Одним из таких методов является процесс сополимеризации. Он осуществляется при полимеризации смеси мономеров, каждый из которых чувствителен к действующему механизму полимеризации. Степень включения в полимер каждого мономера в этих условиях является функцией их концентрации и относительной реакционной способности по отношению к реакционным центрам полимерной цепи. Некоторые пары мономеров сополимеризуются с образованием чередующейся структуры:

$$bA + nB \longrightarrow A{-}B{-}A{-}B{-}A{-}B$$

Такое чередование наблюдается в том случае, когда возникающий из A реакционный центр A* более реакционноспособен по отношению к мономеру B, чем к A, и наоборот. В противоположном случае, когда A* *более реакционноспособен по отношению к* A, *чем к* B, *образуется* полимер обогащенный A:

$$nA + nB \longrightarrow A{-}A{-}A{-}A{-}B{-}A{-}A{-}A{-}A{-}B{-}A{-}A{-}A + B$$

Способность мономера взаимодействовать при сополимеризации предпочтительнее со вторым мономером, нежели с самим собой, обычно выражается * величиной r:

$$r = \frac{\text{Скорость однородной реакции}}{\text{Скорость перекрестной реакции}}$$

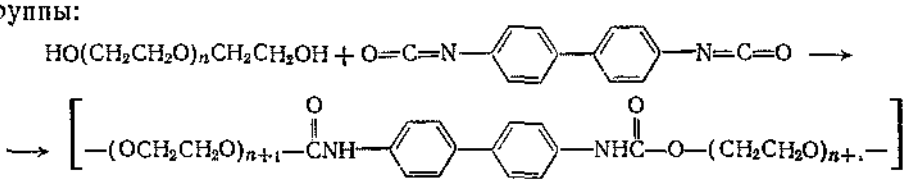
Чередующееся введение мономеров происходит в том случае, когда значения r для обоих мономеров близки к нулю. При $r \approx 1$ сополимеризация происходит произвольно, а при $r \gg 1$ осуществляется гомополимеризация.

Анионная полимеризация, приводящая к «живущему полимеру», дает возможность иного подхода к получению сополимеров. После окончания полимеризации, но перед воздействием агента, гасящего активные центры, можно продолжить полимеризацию, добавляя второй мономер:

$$X^- + CH_2{=}CHR \longrightarrow X\left[CH_2\overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C}H\right]_n CH_2\bar{C}HR$$

$$X\left[CH_2\overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C}H\right]_n CH_2\bar{C}HR + mCH_2{=}CHR' \longrightarrow X\left[CH_2\overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C}H\right]_{n+1}\left[CH_2\overset{\overset{\displaystyle R'}{|}}{C}H\right]_m^-$$

Такой путь приводит к «блок-сополимеру», так как два мономера образуют в полимере блоки, а не распределены произвольно. Блок-сополимеры можно также получить при смешивании полимера и мономера, имеющих реакционноспособные по отношению друг к другу концевые группы:



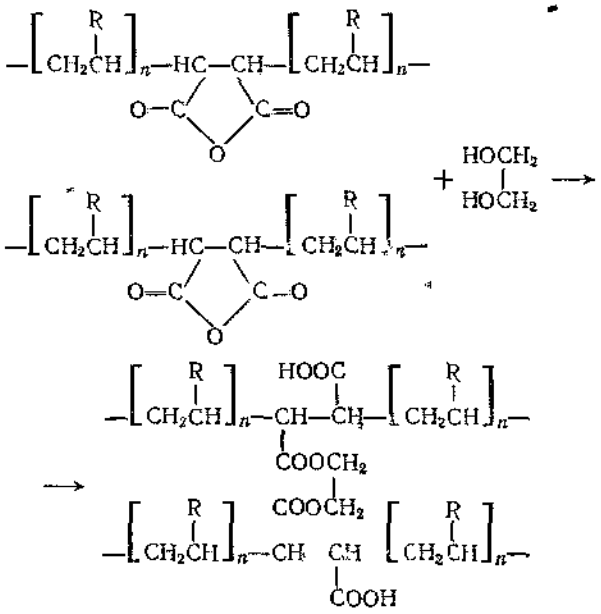
На свойства полимера оказывает большое влияние степень поперечного связывания Рассмотренные до сих пор механизмы должны приводить к неразветвленным макромолекулам. Упоминались и механизмы, вызывающие разветвление цепи, однако мы пока не обсуждали про-

* В иных терминах. r = скорость гомоконденсации/скорость перекрестной конденсации — *Прим. ред.*

цессы, приводящие к сшиванию цепей, т. е. к поперечному связыванию. Наличие поперечных связей оказывает очень большое влияние на физические свойства полимеров. В частности, способствует возрастанию прочности, твердости и понижению растворимости полимеров.

Для осуществления поперечного связывания часто необходима отдельная стадия. Например, как природный, так и синтетический каучуки *при нагревании с серой подвергаются поперечному сшиванию. Для протекания* реакций необходимо присутствие в полимерной цепи ненасыщенных групп. Это способствует возникновению реакций с серой с образованием *химической связи между соседними цепями.*

Часто в полимер вводят небольшое количество мономера, способного к поперечному связыванию для того, чтобы впоследствии осуществить такой процесс. Примером является сополимеризация алкенов с концевой двойной связью с малеиновым ангидридом. Реакция с участием ангидрида или образованных из него групп может протекать по тем положениям цепи, куда был введен малеиновый ангидрид:

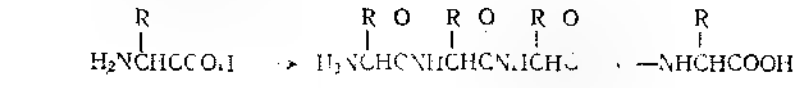


В реакциях поликонденсации, приводящих к полиэфирам или полиуретанам, поперечное связывание осуществляют, используя, кроме двухатомных спиртов, трехатомные спирты, например глицерин.

В этом разделе дан краткий обзор некоторых основных концепций, лежащих в основе синтеза полимеров. В основе механизмов, управляющих полимеризацией, лежат те же принципы, что и при реакциях малых молекул. Дополнительные проблемы, возникающие при получении полимеров, связаны с управлением степенью полимеризации и с модификацией свойств полимеров для улучшения их функциональных качеств. Постоянно меняющиеся потребности в материалах с определенными свойствами (например, огнестойких и способные к биологическому разложению) могут быть удовлетворены с помощью модификации молекулярной структуры или введением соответствующих добавок.

11.2. СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

Синтез пептидов и белков включает образование амидной связи между амино- и карбоксильной группами α-аминокислот. Синтез полипептида, образующегося из одной аминокислоты, по существу аналогичен синтезу полиамида, например найлона 6:

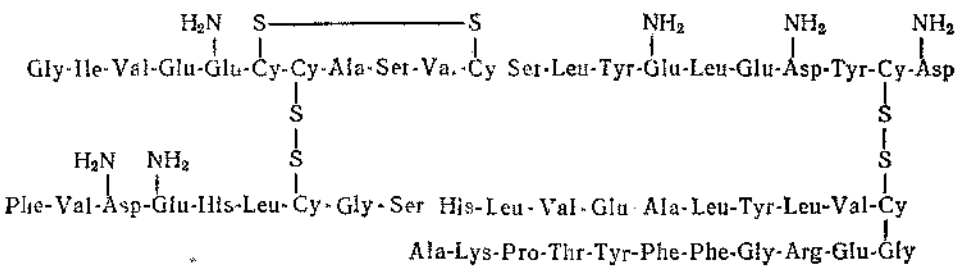


Однако полипептиды, в состав которых входят остатки только одного мономера, не представляют значительного интереса для изучения биологических функций пептидов и белков. Для биологических целей имеет значение определенная последовательность мономерных единиц, возникающих из приблизительно двадцати аминокислот, обнаруженных в природных белках. Синтез пептидов или белков поэтому обычно является постадийным процессом: каждая мономерная единица должна присоединяться в соответствующей последовательности.

Стратегия, разработанная для реализации таких синтезов, основана на применении активирующих и защитных групп. Так, обычно нужно начинать с аминокислоты, защищенной по карбоксильной группе. Вторая аминокислота должна быть защищена по аминогруппе. Реакция осуществляется с помощью реагента, который превращает свободную карбоксильную группу в активный ацилирующий агент. После образования *первой амидной связи удаляется защита по аминогруппе второй* единицы и присоединяется третий остаток. Такая последовательность повторяется до построения необходимой цепи.

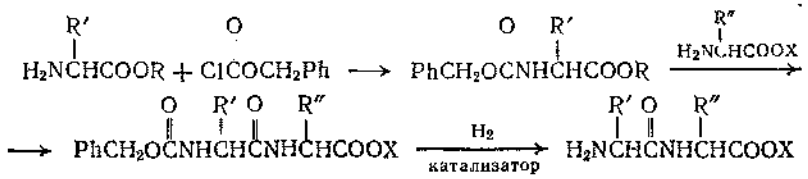
В синтезе полипептидов возникают серьезные стереохимические проблемы. Природные белки состоят из *L*-аминокислот, рацемизация хиральных центров оказывает глубокое влияние на структуру и биологическую активность. Различия в стереохимии вносят значительные изменения в пространственную структуру полипептидной цепи, которая необходима для реализации биологической функции полипептида.

Методы синтеза пептидов к середине 60-х годов были доведены до такого совершенства, что несколько групп ученых смогли сообщить о полном синтезе инсулина [7]. Ниже представлена последовательность из 51 аминокислоты инсулина:



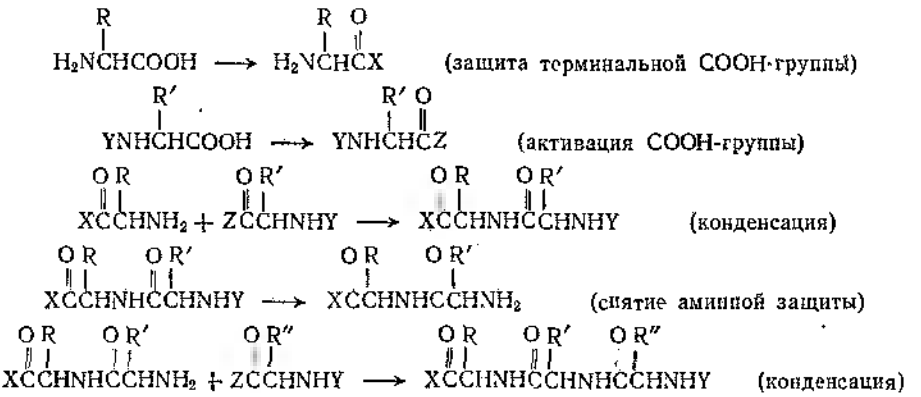
Впоследствии были синтезированы еще более длинные полипептиды.

Большая химическая чувствительность определенных аминокислот, а также более общая проблема рацемизации требуют, чтобы все стадии в полипептидном синтезе проводились в мягких условиях. Поэтому основным условием успешного полипептидного синтеза является использование таких защитных групп, которые могут быть удалены в мягких условиях (обсуждение защитных групп см. в гл. 10). На схеме 11.1 показана необходимость защиты как амино-, так и карбоксильной групп. Наиболее широко для защиты аминогрупп применяют бензилоксикарбонильную группу, называемую также карбобензоксигруппой [8]:

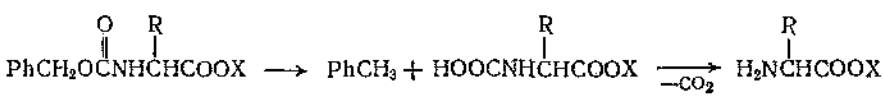


Эту защитную группу вводят путем N-ацилирования, используя бензилхлорформиат. Мы уже рассматривали удаление бензильных групп с помощью гидрогенолиза (см. разд. 10.2). В случае бензилкарбаматов гид-

СХЕМА 11.1. ОБЫЧНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРИ ПЕПТИДНОМ СИНТЕЗЕ
X, Y ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ, Z — РЕАКЦИОННОСПОСОБНАЯ УХОДЯЩАЯ ГРУППА

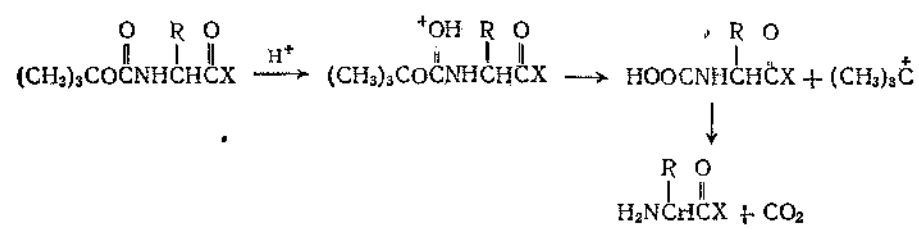


рогенолиз сопровождается декарбоксилированием образующейся карбаминовой кислоты:



Нашли применение в полипептидном синтезе и другие методы эффективного удаления карбобензоксигруппы, например восстановление натрием в жидком аммиаке [9] или обработка концентрированной HBr [10].

Для защиты аминогруппы используют также *трет*-бутоксикарбонильную группу. N-Ацилирование обычно проводят действием *трет*-бутоксикарбонилазида. Удаление ее основано на относительной устойчивости *трет*-бутилкатиона. В кислой среде (часто применяют безводную трифторуксусную кислоту) происходит расщепление C—O-связи и последующее декарбоксилирование [11]:



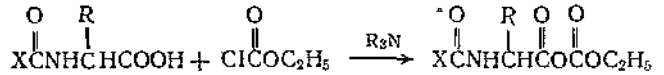
Трифторацетильная группа также применяется для защиты аминогруппы. Трифторацетильные производные из-за индуктивного эффекта фторсодержащих заместителей гидролизуются в щелочной среде гораздо легче, чем обычные амиды [12]. При использовании борогидрида натрия можно также осуществить восстановительное расщепление [13]. Вследствие уникальных условий снятия трифторацетильную группу можно использовать для защиты таких аминогрупп, которые должны оставаться закрытыми при снятии *трет*-бутоксикарбонильной или бензилоксикарбонильной групп.

Карбоксильные группы можно защитить, превратив их в сложноэфирные группировки. Метиловый и этиловый эфиры гидролизуют разбавленной щелочью; бензиловые эфиры расщепляют гидрогенолизом. Однако чаще всего для защиты карбоксильных групп применяют *трет*-бутильную группу. Из-за устойчивости *трет*-бутилкатиона снятие защиты происходит легко, действием HBr в уксусной кислоте или действием

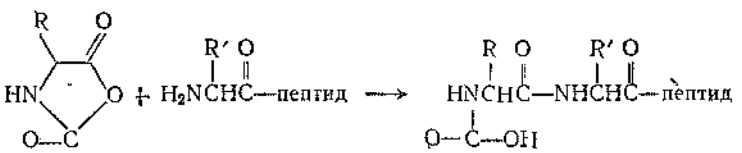
трифторуксусной кислоты. Сложные *трет*-бутиловые эфиры образуются при катализуемом кислотой присоединении карбоксильной группы к изобутилену. Эта реакция также определяется стабильностью *трет*-бутилкатиона. Как видно из схемы 11.1, для защиты терминальной карбоксильной группы обычно необходима такая группа, которая сохраняется при последующем снятии защиты с аминогрупп. Подобную функцию может выполнять *трет*-бутильная группа, если снятие аминозащитной группы осуществляют с помощью гидрогенолиза.

Синтез полипептидных фрагментов проводят последовательным соединением единиц, в которых аминогруппа защищена, а карбоксильная группа активирована. В пептидной цепи защиту аминогруппы снимают перед каждым последующим присоединением активированной аминокислоты. Активацию карбоксильной группы проводят в мягких условиях, чтобы избежать рацемизации и других побочных реакций. Ниже рассмотрены некоторые из способов активации карбоксильных групп при ацилировании.

В некоторых первых синтезах пептидов применяли защищенные хлорангидриды аминокислот [14], однако в более современных работах они не нашли широкого применения. Эти соединения ограниченно устойчивы и трудно очищаются, поэтому их вытеснили другие активированные карбонильные системы. Смешанные ангидриды аналогичны хлорангидридам, однако они гораздо более полезны в практическом отношении. Получают смешанные ангидриды взаимодействием защищенной аминокислоты с ацилирующими агентами, обычно с этилхлорформиатом [15].

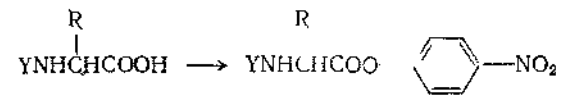


Аналогичным путем является использование циклических N-карбоксиангидридов аминокислот:



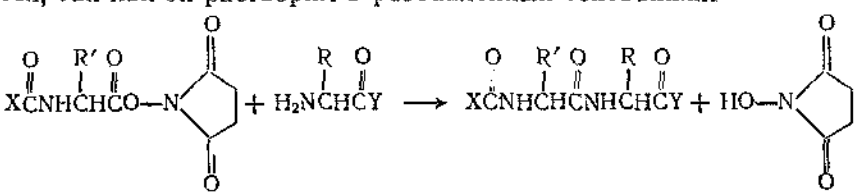
Особенность этого метода заключается в том, что при взаимодействии с пептидной цепью аминогруппа освобождается от внутренней защитной группы. Последующее декарбоксилирование, приводящее к образованию готовой к следующей реакции нуклеофильной аминогруппы, протекает в очень мягких условиях. Необходима большая осторожность, чтобы декарбоксилирование не произошло преждевременно [16]. Если декарбоксилирование происходит в присутствии еще непрореагировавшего ангидрида, то возможно введение двух или более одинаковых единиц, приводящее к негомогенности пептида. Часто разделение смесей пептидов, которые образуются в результате таких нежелательных побочных реакций, оказывается очень трудным из-за близких свойств нужного пептида и примеси.

В одном из наиболее общих методов активации карбоксильной группы используется образование *п*-нитрофенилового эфира [17]:



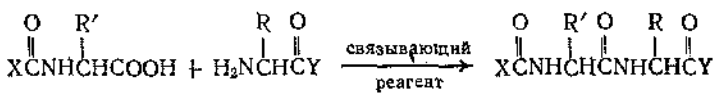
Эти соединения устойчивы к длительному хранению, *п*-нитрофенолятный анион является достаточно хорошей уходящей группой, что облегчает реакцию со свободными аминогруппами. Аналогичным образом используют иногда 2,4,5-трихлорфениловые эфиры [18].

В другом, несколько отличном методе используют соединение защищенной аминокислоты и N-гидроксисукцинимида [19]. Подобно *п*-нитрофениловым эфирам, ацилированные N-гидроксисукцинимиды можно выделить и очистить; они быстро вступают в реакцию со свободными аминогруппами. Выделяющийся N-гидроксисукцинимид легко удаляется, так как он растворим в разбавленных основаниях:

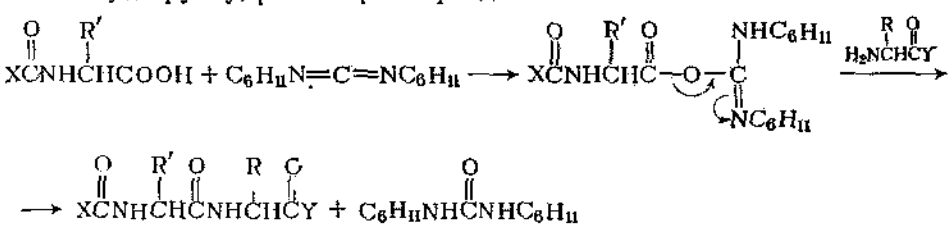


Относительная устойчивость аниона N-гидроксисукцинимида также оказывает благоприятное влияние на способность его эфиров ацилировать аминогруппы.

В каждом из рассмотренных выше методов активацию карбоксильной группы осуществляют до введения карбоксильного компонента в контакт с аминным компонентом. Существуют и другие методы, основанные на активации карбоксильной группы в присутствии аминогруппы. Реагент, ответственный за активацию карбоксильной группы и *последующее образование пептидной связи, называют «связывающим* (конденсирующим) реагентом». Наиболее широко применяемым в пептидном синтезе связывающим реагентом является дициклогексилкарбодиимид.

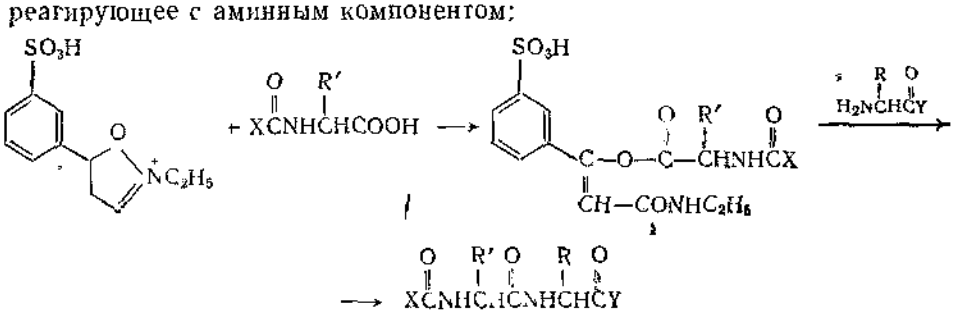


Механизм, по которому дициклогексилкарбодиимид активирует карбоксильную группу, рассмотрен в разд. 8.6 кн. 1.



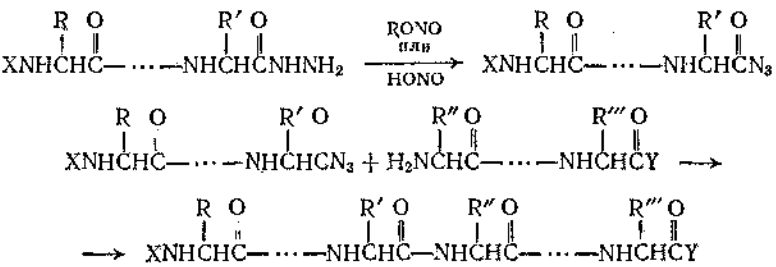
Дициклогексилкарбодиимид, ставший известным с 1955 г., имеет большое значение для образования пептидной связи [20] и широко применяется в полипептидном синтезе.

В качестве связывающих реагентов был исследован и ряд других веществ. Довольно часто *используется в полипептидном синтезе* сульфонат N-этил-5-фенилизоксазолия [21]. Этот реагент по довольно сложному механизму, *который мы здесь рассматривать не будем, превращает* защищенную аминокислоту в активированное производное (I), реагирующее с аминным компонентом:



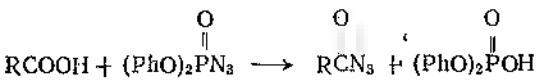
Реакционная способность соединения (1) по отношению к нуклеофильной атаке является следствием того, что оно представляет собой сложный эфир енола. Такие эфиры значительно реакционноспособнее по отношению к нуклеофильной атаке, чем алкильные сложные эфиры

Синтез полипептидов значительного размера обычно осуществляют соединением меньших фрагментов. Для этого снимают защиту с концевой карбоксильной группы одного фрагмента, проводят ее активацию и взаимодействие с концевой аминогруппой второго фрагмента. Важный метод такого связывания фрагментов основан на диазотировании С-терминального гидразида В этом методе гидразидная группа может защищать карбоксильную группу во время синтеза фрагментов, а затем участвует в связывании Ацилгидразиды можно получить взаимодействием сложного эфира с гидразином. Гидразидную функцию можно сохранять до конца в многостадийных методах, в которых аминная группа защищена с помощью карбобензилокси-, *трет*-бутоксикарбонильной групп или другого способного к удалению ацильного заместителя:



Ацилазиды, полученные диазотированием, действуют как активированная карбонильная система.

В синтезе небольших пептидов ацилазиды можно использовать почти так же, как и смешанные ангидриды. В этом случае азидогруппу можно ввести взаимодействием N-защищенного хлорангидрида кислоты с азидом натрия, а также гидразинолизом. Существует также реагент, дифенилфосфорилазид, который непосредственно превращает карбоксильные группы в азидные [22]:



Отличительным свойством азидного метода является минимальная тенденция к рацемизации. В некоторых системах обнаруживается небольшая степень рацемизации, однако при сравнимых условиях другие способы связывания обычно приводят к более значительной рацемизации [23].

В большинстве синтезов полипептидов, содержащих достаточно много аминокислотных единиц, используют и такие аминокислоты, как серин, лизин и цистеин, в которых в процессе пептидного синтеза надо защищать гидроксильную, амино- и сульфгидрильную группы. Мы не будем вдаваться в детали этих отдельных операций: основные принципы и требования те же, что при аминной и карбоксильной защитах. Группа должна легко вводиться, быть устойчивой в условиях связывания и легко удаляться на последней стадии синтеза.

Примеры пептидных синтезов различной сложности приведены в табл. 11.2.

В 1962 г Р Б. Меррифилдом предложен новый подход к синтезу пептидов [24] Основная идея заключается в том, что первый амино-

ТАБЛИЦА 11.2. ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ АКТИВАЦИИ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В СИНТЕЗАХ НЕКОТОРЫХ ПЕПТИДОВ

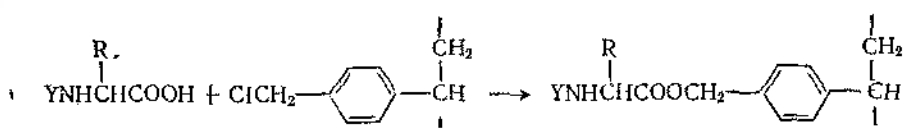
Cbz (или Z)—карбобензоксигруппа (бензилоксикарбонильная), Boc—*трет*-бутоксикарбонильная группа, MA—смешанный ангидрид, DCC—дициклогексилкарбодиимид, NP—нитрофениловый эфир, HOSO—N-гидроксисукцинимид; EPIO—N-этил-5-фенилизоксазолия сульфонат [23а]

Полипептид	Число остатков аминокислот в конечном пептиде	Защитные группы	Методы активации	Литература
Рибонуклеаза T_1 (остатки 81—104)	24	Cbz, Boc	Азидный, NP, HOSO	[23б]
Рибонуклеаза T_1 (остатки 48—80)	33	То же	То же	[23в]
Рибонуклеаза T_1 (остатки 1—47)	47	»	»	[23г]
Инсулин, цепь B (остатки 1—26)	26	»	NP, EPIO, HOSO	[23д]
Инсулин человека, цепь B	30	»	Азидный, NP, DCC, EPIO	[23е]
Адренокортикотропин (ACTH)*	39	Boc	DCC	[23ж]
Рибонуклеаза A*	124**	»	»	[23з]
Рибонуклеаза AS′	104**	»	N-Карбоксиангидриды, N-тиокарбоксиангидриды, HOSO	[23и]
Брадикинин*	9	»	DCC	[23к]
Окситоцин	9 (циклический)	—	Хлорангидрид, DCC, MA, NP	[23л]
ACTH (остатки 1—23)	23	Cbz	MA, азидный, DCC	[23м]

* Твердофазный синтез.

** Для этих продуктов синтеза не подтверждена полная гомогенность показано лишь, что они обладают частью биологической активности нативного белка.

кислотный остаток должен быть связан с нерастворимым полимером. На практике присоединение проводят введением в полистирол хлорметильных групп, которые используются для алкилирования карбоксильного конца первого остатка аминокислоты:



Каждый из следующих остатков может вводиться с помощью повторения последовательности: 1) снятие аминной защиты, 2) связывание со следующим защищенным по аминогруппе остатком с помощью циклогексилкарбодиимида. Во всех операциях реакционная система остается гетерогенной и растущий пептид связан с нерастворимым полимером. Очевидно, что при этом методе должны значительно уменьшиться потери на стадиях выделения и очистки, которые имеются в обычном пептидном синтезе. Метод также создает возможность механизации и автоматизации подачи реагентов, чтобы пептидный синтез мог протекать быстро, со значительной экономией сил, обычно затрачиваемых на очистку интермедиатов. После того, как создана необходимая последовательность аминокислот, пептид снимается с полимера с помощью восстановительного расщепления и затем очищается хроматографическими

методами. Этот метод называется *твердофазным пептидным синтезом*, поскольку построение пептида происходит на нерастворимой основе [25]

Поскольку синтез осуществляется без очистки интермедиатов, выходы на каждой стадии должны быть очень высоки. Если на какой-либо из стадий нужный остаток не введен, то синтез приведет к пептиду с нарушенной последовательностью. Простое статистическое рассмотрение показывает, что при синтезе пептида, содержащего 25 остатков, с достоверностью введения каждой единицы, равной 99%, только 75% конечных цепей имели бы требуемую последовательность. Остальной продукт представляет очень похожие пептиды в которых недостает одного или иногда двух остатков. Можно полагать, что при 100 остатках каждая цепь, в среднем, имеет один дефект, а выход «совершенного» пептида должен быть очень низким. Поэтому современные исследования направлены на выявление стадий, не удовлетворяющих этим очень высоким требованиям к выходу, и на улучшение условий проведения этих стадий, чтобы можно было надежно получать чрезвычайно хорошие результаты на стадии связывания.

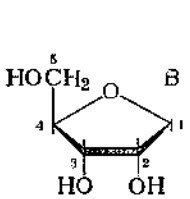
Твердофазный метод успешно используют для последовательного построения промежуточных фрагментов. Затем эти фрагменты до связывания можно очистить и довести до индивидуального состояния с помощью обычных методов. Поскольку производится очистка индивидуальных фрагментов, такой способ в меньшей степени ведет к образованию смесей близких по строению, но неидентичных пептидов.

Некоторые характерные полипептидные синтезы с помощью твердофазного метода даны в табл. 11.2; там же приведены сокращенные названия защитных групп и методов активации, которые находят широкое применение в этой области исследований.

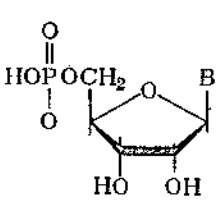
11.3. СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ, НУКЛЕОТИДОВ И ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ

Важной самостоятельной областью исследований в органической химии является также синтез отдельных компонентов и, в конечном счете, полимерных структур, которые встречаются в ДНК и РНК. Малые молекулы этого типа представляют интерес как из-за их биологической активности, так и из-за того, что они являются составными частями макромолекул.

Нуклеозиды, входящие в состав РНК, являются производными рибозы, связанной с одним из четырех гетероциклических оснований — аденином, цитозином, гуанином или урацилом (далее обозначены буквой В). Фосфорилированные нуклеозиды называют нуклеотидами.

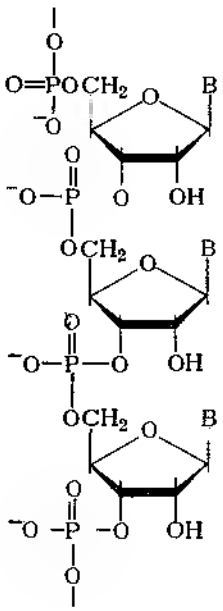


нуклеозид

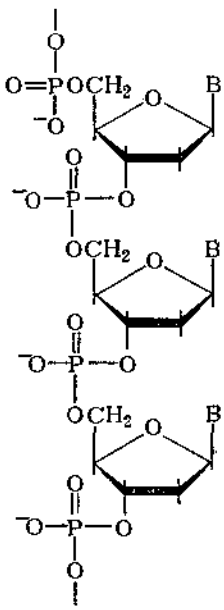


нуклеотид

Полимеры образуются с помощью фосфатных связей между 3′-гидроксильной группой и гидроксиметильной группой соседнего нуклеозида. В сахаре, входящем в ДНК, отсутствует 2-гидроксигруппа (дезоксирибоза) и вместо урацила в качестве основания входит тимин:

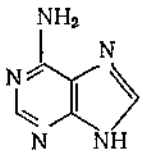


полинуклеотидная структура РНК

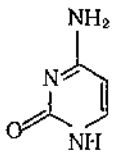


полинуклеотидная структура ДНК

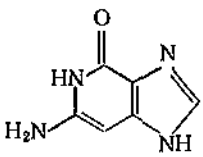
Существует большое число нуклеозидов, содержащих другие сахара, однако они не входят в состав ДНК или РНК. Имеются также некоторые вариации в структурах азотистых гетероциклов Однако преобладающими в ДНК и РНК являются следующие основания:



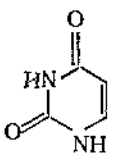
аденин



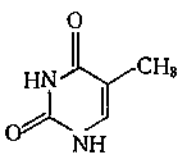
цитозин



гуанин



урацил



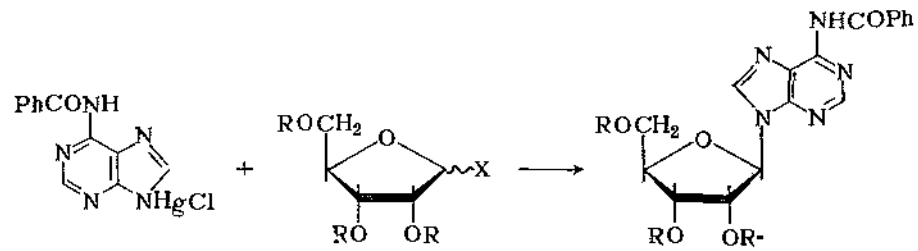
тимин

В синтезе полинуклеотидов используют те же основные принципы, что и в синтезе полипептидов Цепи строят последовательным соединением нуклеозидных единиц или небольших олигонуклеотидов. На практике проблемы, возникающие при таких операциях, очень сложны, методы нуклеотидного синтеза и полимеризация не столь совершенны, как в химии пептидов. Тем не менее, эта область является важной в синтезе макромолекул, и поэтому некоторые из основных реакций рассмотрены ниже

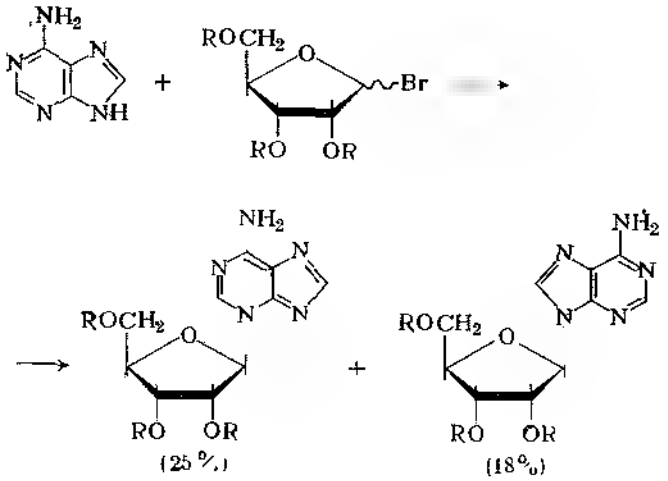
Фундаментальной реакцией в синтезе нуклеозидов является взаимодействие галогенпроизводного фуранозы с основанием, действующим в качестве нуклеофила. Гидроксильные группы сахара во время этих операций обычно защищены бензильными, ацетильными или бензоильными группами. Простые эфирные группы можно удалить гидрогенолизом, а сложноэфирные группы — взаимодействием с водным основанием или водным аммиаком Большая часть приведенных в данном разделе примеров является производными рибозы или дезоксирибозы. Однако реакции обычно одинаково применимы также к другим сахарам.

Поскольку у большинства указанных оснований имеется более одного потенциального нуклеофильного положения, важную роль играет региоселективность проводимых реакций. Создать такого рода селективность можно с помощью защиты одного или более конкурирующих положений или воспользовавшись имеющейся в данных основаниях се-

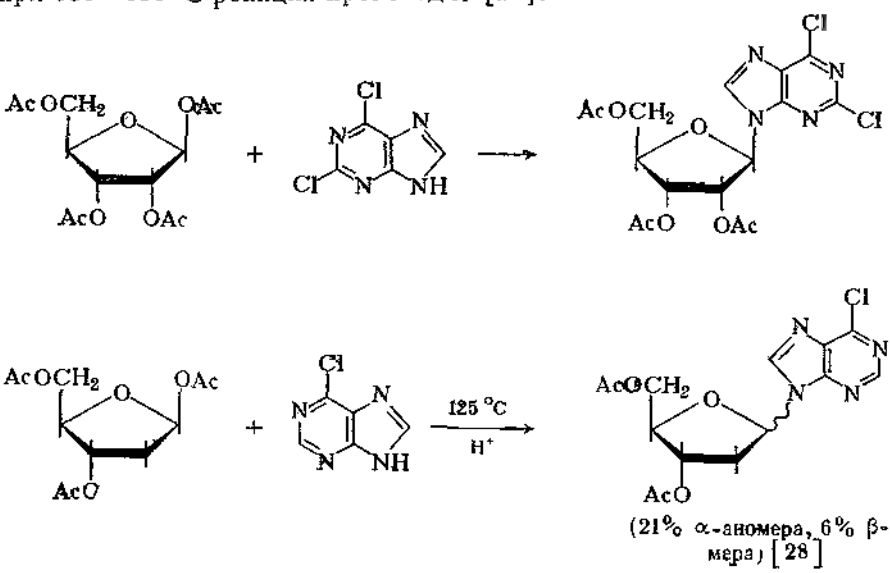
лективностью. Например, необходимой селективности в аденине можно достичь при использовании N-меркурированного производного бензоилированного аденина:



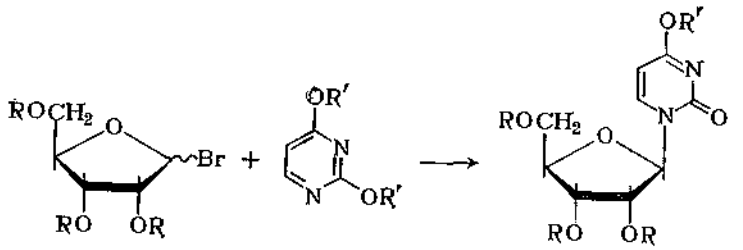
Прямое взаимодействие аденина с галогенпроизводным сахара приводит к связыванию рибозы как с N-3, так и с N-9-положениями аденина [26]:



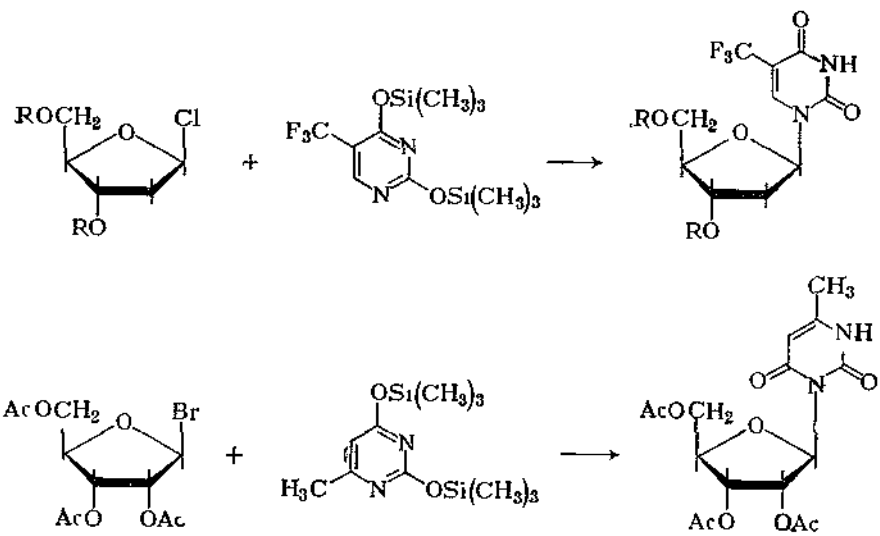
Другим методом формирования связи между основанием и сахаром является так называемый «метод сплавления». Смесь тетраацетилрибозы и основания нагревают в отсутствие растворителя. Ацетильная группа является более плохой уходящей группой, чем галоген, однако при 130—150 °С реакция происходит [27]:



Пиримидиновые основания — цитозин, урацил и тимин — непосредственно не могут алкилироваться галогенсахарами. Нуклеофильность атомов азота, входящих в цикл пиридонового типа, значительно уменьшена по сравнению с нуклеофильностью атомов азота пиридинового типа, присутствующих в пуриновых основаниях Реакционноспособными являются диалкоксипиримидины, при их N-алкилировании одновременно происходит дезалкилирование у соседнего атома кислорода. Эта реакция известна как *метод Гильберта — Джонсона* [29]·



В современной модификации используют триметилсилиловые эфиры пиримидиновых оснований. В присутствии этой более чувствительной группы в процессе алкилирования и последующей обработки оба кислорода освобождаются от защитных групп [30, 31]:



R = *n*-нитробензоил, Ac = $COCH_3$

Из пиримидиновых оснований можно также получить ртутные производные, которые при взаимодействии с галогенсахарами образуют нуклеозиды [32].

Стереохимия введения основания в фуранозный цикл при синтезе нуклеозидов может определяться внутримолекулярным влиянием заместителей в молекуле углевода Когда в положении 2 фуранозного цикла имеется α-ацилоксизаместитель, основание обычно входит в β-положение [33]:

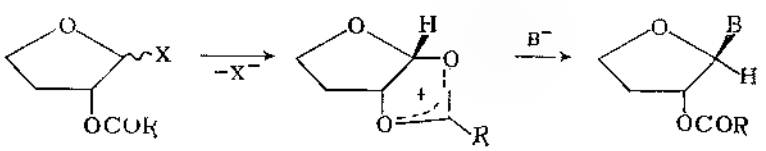
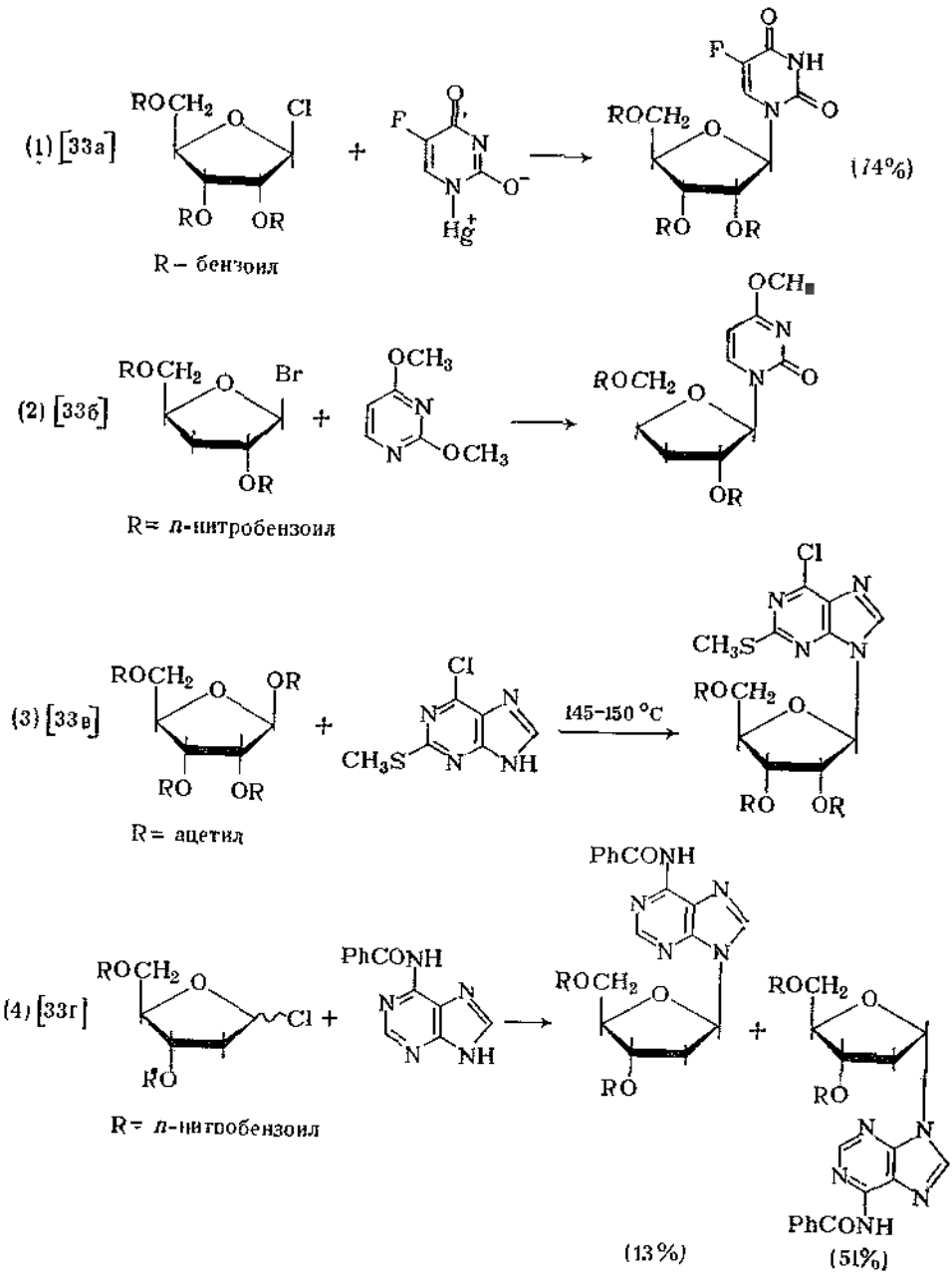


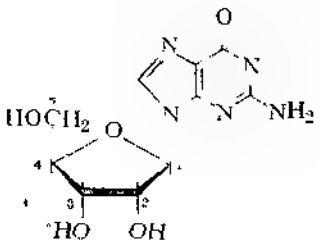
СХЕМА 11.2. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НУКЛЕОЗИДОВ



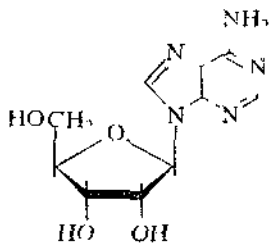
В отсутствие этой структурной особенности может образоваться смесь *стереоизомеров*.

С помощью описанных выше общих методов можно получить ряд нуклеозидов, как это представлено на схеме 11.2.

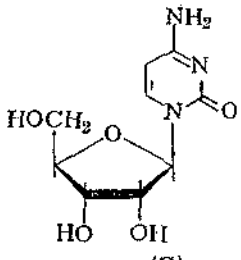
Мононуклеозиды, используемые для синтеза полинуклеотидов, сходных с РНК, легко доступны, их называют по составляющему основанию:



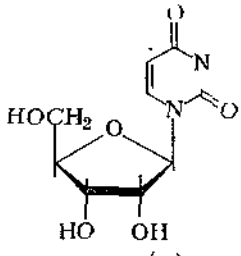
Гуанозин (G)



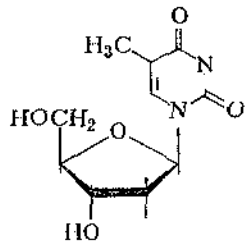
Аденозин (A)



Цитидин (C)

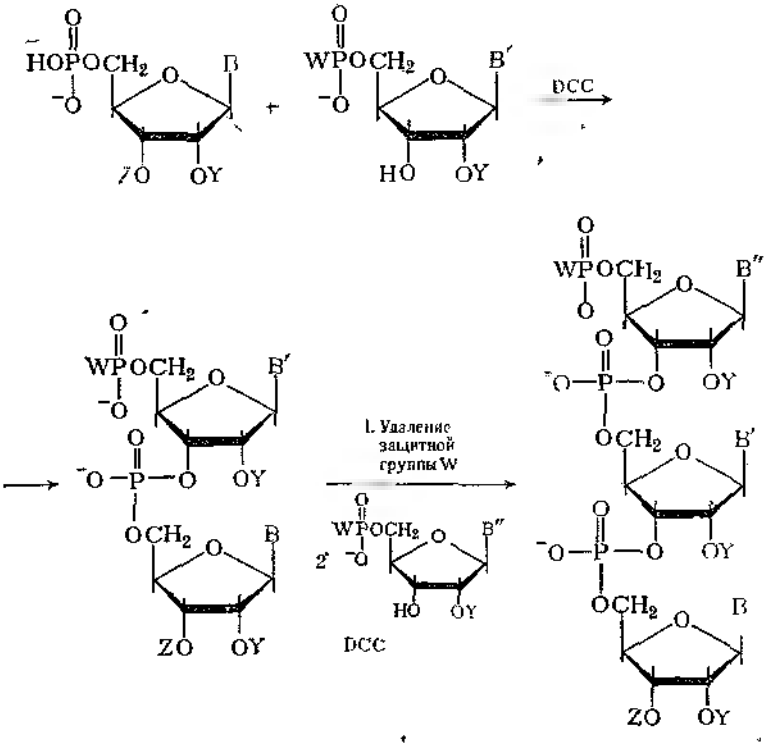


Уридин (U)



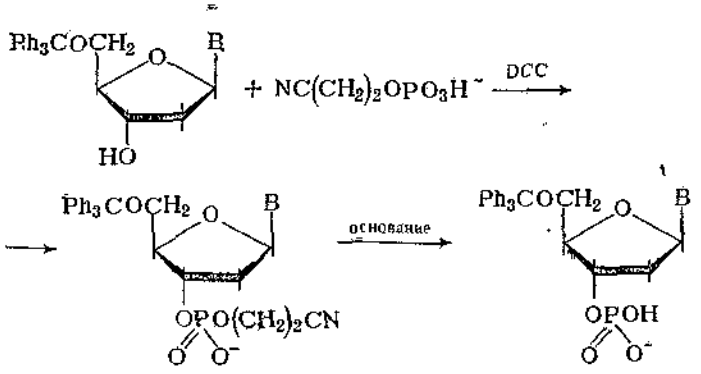
Тимидин (T)

Для образования олигонуклеотидов из нуклеозидов необходимы такие методы, в которых обеспечивается фосфорилирование и связывание только 5′- и 3′-гидроксильных групп. Поэтому 2′-гидроксильная группа в олигорибонуклеотидах должна быть защищена. Этого осложнения нет при синтезе дезоксирибонуклеотидов. В этом случае связывание можно осуществить с помощью фосфорилирования 5′-гидроксильной группы и последующего соединения с 3′-гидроксильной группой другой молекулы. Для проведения реакции следующий нуклеотид должен быть защищен по 5′-гидроксильной группе. Возможен и другой вариант — сначала может быть фосфорилировано 3′-положение. Желательный тип

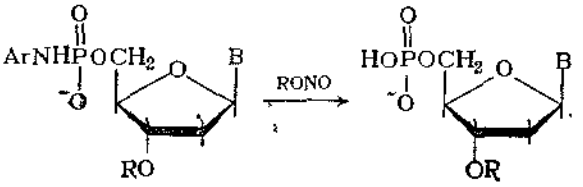


защитной группы — замаскированное фосфорильное звено, в этом случае снятие защиты и фосфорилирование можно осуществить при минимальном числе стадий:

Фосфорилирование гидроксильной группы в нуклеозиде проводят при действии производного фосфорной кислоты. Применяемое фосфорное соединение должно быть активным фосфорилирующим реагентом; можно также использовать моноанион алкилфосфата и связывающий агент. Распространенным методом фосфорилирования является реакция с цианоэтилфосфатом [34]. Цианоэтильная группа удаляется действием разбавленного основания: это превращение представляет собой реакцию β элиминирования, катализуемую основанием:



Модификация фосфатной группы в виде N-арилфосфамидата иллюстрирует превращение замаскированного фосфата в активный фосфорилирующий агент. Фосфатная группа освобождается путем нитрозирования; для фосфорилирования следующей нуклеотидной единицы можно затем использовать такой конденсирующий агент, как дициклогексилкарбодиимид [35].

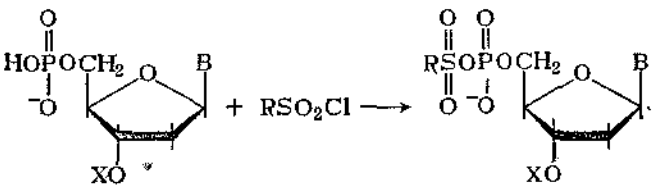


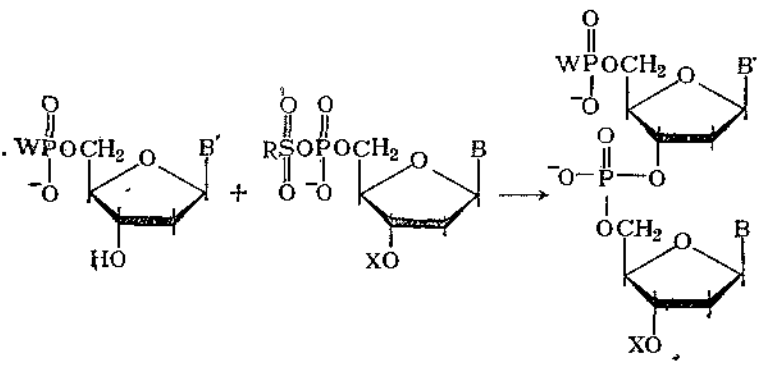
В некоторых случаях удобно применять большие ароматические группы, улучшающие растворимость в органических растворителях; для этой цели используют *п*-(трифенилметил)фенилфосфамидаты [36].

К гидроксильным защитным группам, используемым в олигонуклеотидном синтезе, относятся все те, которые рассматривались в гл. 10, и здесь нет необходимости подробно описывать их введение или удаление. Часто применяют бензоильные, ацетильные, тритильные, *п*-метокситритильные и тетрагидропиранильные группы.

В качестве конденсирующего агента часто используют дициклогексилкарбодиимид. Считают, что механизм активации включает образование фосфат-ангидридов. Сульфонилхлориды также используют как конденсирующие агенты. Чаще всего имеют дело с метансульфонилхлоридом (MS), мезитилсульфонилхлоридом и триизопропилбензолсульфонилхлоридом (TPS). Эти реагенты применяются для образования смешанных сульфонофосфорных ангидридов, взаимодействие которых со

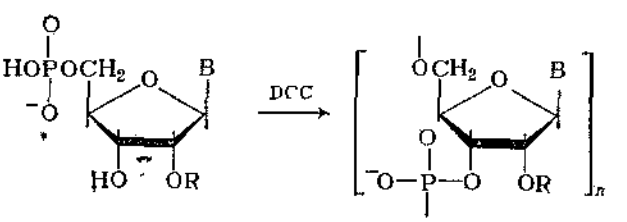
свободной нуклеофильной гидроксильной группой приводит к фосфорилированному продукту:





В синтезе полинуклеотида осуществляется постадийное присоединение индивидуальных нуклеотидных единиц. При введении каждой нуклеотидной единицы используют повторяющуюся последовательность реакций, которая включает фосфорилирование, снятие защиты и конденсацию.

Химический синтез гомополинуклеотидов осуществляется легче, чем синтез полимера из разных нуклеотидов с определенной последовательностью. При контакте с конденсирующим агентом, таким как DCC, рибонуклеотид, не защищенный по положению C-5′ фосфата и по *3′-гидроксильной группе, полимеризуется с образованием высокомолекулярного* продукта, состоящего из одного типа нуклеотидных звеньев [37]:



Сделаны попытки применения твердофазных методов, разработанных в химии белка, для синтеза олигонуклеотидов [38]. Однако обеспечить высокие выходы на каждой стадии соединения нуклеотидов труднее, чем при соединении пептидов, поэтому длина цепи, которую можно надежно синтезировать с помощью твердофазных методов, очень ограничена.

В табл. 11.3 представлен краткий обзор работ, которые могут служить иллюстрацией методов, применяющихся в синтезе олигонуклеотидов. (В таблице использованы также применяющиеся в этой области сокращения.)

ТАБЛИЦА II.3. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ*

Синтезированная последовательность	Защитные группы	Конденсирующий агент	Литература
dTpTpTpApG	Монометокситритил-, нафтилизоцианато-	TPS	[38а]
Все возможные динуклеотиды	*п*-Трифенилметилфенилламино-, ацетил	TPS	[38б]
pTpTpApApTpCpCpApTpApTpGpC	Тритил-, ацетил-	MS	[38в]
Различные тринуклеотиды	Фенилтиоэтил-, ацетил-	MS	[38г]
pApCpC (рибонуклеотид)	*п*-Метоксифениламино-, монометокситритил-	DCC	[38д]
CpGpUpCpCpApCpCpA (рибонуклеотид)	*п*-Метоксифениламино-, монометокситритил-, бензоил-	TPS, DCC	[38е]
ApTpGpCpApCpTpCpTpTpApG	Цианоэтил-, монометокситритил-	Мезитилсульфонилхлорид	[38ж]

* О сокращениях см. [38з].

ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

F. W. Billmeyer, Jr., Textbook of Polymer Science, Wiley – Interscience, New York, NY, 1971.

R. B. Seymour, Introduction to Polymer Chemistry, McGraw Hill, New York, NY, 1971.

G. Odian, Principles of Polymerization, McGraw Hill, New York, NY, 1970

S. R. Sandler, W. Karo Polymer Syntheses, V. I, Academic Press, New York, NY, 1974.

Н. П. Лосев и др. Химия синтетических полимеров. М., Химия, 1971. 615 с.

ПОЛИПЕПТИДЫ

M. Bodanszky, M. A. Ordetti, Peptide Synthesis, Interscience, New York, NY, 1966

**Э. Шредер, К. Любке* Пептиды. Пер. с англ. Под ред. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова. М., Мир, т. 1, 1967. 496 с., т. 2, 1969. 723 с.

Дж. Стюарт и др. Твердофазный синтез пептидов., М., Мир, 1971. 176 с.

НУКЛЕОЗИДЫ, НУКЛЕОТИДЫ И ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ

W. W. Zorbach, R. S. Tipson, Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Interscience, New York, NY, 1968

T. L. V. Ulbricht, Purines, Pyrimidines and Nucleotides, Macmillan, New York, NY, 1964.

**З. А. Шабарова, А. А. Богданов.* Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. М., Химия, 1978. 584 с.

*Органическая химия нуклеиновых кислот. М., Химия, 1970. 718 с.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ

1. *J. P. Kennedy, J. I. Elliott, B. E. Hudson, Jr.*, Makromol. Chem. 79, 109 (1964).
2. *N. Kanoh, K. Ikeda, A. Gotoh, T. Higashimura, S. Okamura*, Makromol. Chem. 86, 200 (1965).
3. *A. V. Tobolsky, R. J. Boudreau*, J. Polym. Sc. 51, S53 (1961), *C. G. Overberger, V. G. Kamath* J. Am. Chem. Soc. 85, 446 (1963)
4. *M. Szwarc, M. Levy, R. Milkovich*, J. Am. Chem. Soc. 78, 2656 (1956); *C. E. Frank, W. E. Foster*, J. Org. Chem. 26, 303 (1961)
5. *M. Szwarc*, Carbanions Living Polymers and Electron Transfer Processes, Interscience, New York, NY, 1968, Chap. 2.
6. *J. Boor, Jr.*, Macromol. Rev. 2, 115 (1967)
7. *P. G. Katsoyannis, A. Tometsko, C. Zalut*, J. Am. Chem. Soc. 88, 166 (1966), *Y.-T. Kung et al.*, Ko Hsueh Tung Pao, 941 (1966); Chem. Abstr. 66, 18850z (1967); *H. Zahn, J. Meienhofer, E. Schnabel*, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 44, 109 (1965); Chem. Abstr. 63, 13405 (1965).
8. *M. Bergmann, L. Zervas*, Chem. Ber. 65, 1192 (1932).
9. *R. H. Sifferd, V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. 108, 753 (1935).
10. *D. Ben-Ishai, A. Berger*, J. Org. Chem. 17, 1564 (1952); *G. W. Anderson, J. Blodinger, A. D. Welcher*, J. Am. Chem. Soc. 74, 5309 (1952).

* Дополнение редактора.

11 *L. A Carpino*, J Am C .m Soc **79**, 98 (1957)
12 *E E Schallenberg, M Calvin*, J Am Chem Soc **77**, 2779 (1955).
13. *F Weygand, T. E Frauendorfer*, Chem Ber. **103**, 2437 (1970)
14. *E Fischer*, Chem Ber 39, 453 (1906); *E Abderhalden, A Fodor*, Chem Ber. **49**, 561 (1916).
15. *N F. Albertson*, Org React 12, 157 (1962) [OP, **12**, 174 (1965)]
16. *R Hirschmann, R G. Strachan, H. Schwam, E F. Schoenewaldt, H. Joshua, B. Barkemeyer, D. F. Veber, W J Paleveda, Jr, T A. Jacob, T E Beesley, R G Denkewalter*, J Org Chem 32, 3415 (1967)
17. *M. Bodanszky, V du Vigneaud*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 5688 (1959)
18 *J Pless, R A Boissonnas*, Helv Chim Acta **46**, 1609 (1963)
19. *G. W Anderson, J E. Zimmerman e a.*, J Am Chem Soc **86**, 1839 (1964)
20. *J. C. Sheehan, G P Hess*, J Am Chem Soc. 77, 1067 (1955); *J C Sheehan, M. Goodman, G. P Hess*, J. Am Chem. Soc **78**, 1367 (1956).
21. *R B Woodward, R. A. Olofson*, J Am Chem Soc. **83**, 1007 (1961); *R B. Woodward, R. A Olofson, H Mayer*, Tetrahedron Suppl 8, 321 (1966)
22 *T. Shiori, K. Ninomiya, S. Yamada*, J. Am. Chem Soc **94**, 6203 (1972).
23. *Y. S Klausner, M Bodanszky*, Synthesis, 549 (1974).
23a. J Biol Chem **247**, 977 (1972), *M. Bodanszky, M A. Ondetti*, Peptide Synthesis, Wiley Interscience, New York NY, 1966, pp 255 256
23б *K Kawasaki, R. Camble, G Dupuis, H Romovacek, H T Storey, C. Yanaihara, K. Hofmann*, J Am Chem. Soc 95, 6815 (1973).
23в *R. Camble, G. Dupuis, K. Kawasaki, H Romovacek, N. Yanaihara, K. Hofmann*, J. Am Chem. Soc 94, 2091 (1972)
23г. *H. T. Storey, J. Beacham, S. F. Cernosek, F. M. Finn, C Yanihara, K. Hofmann*, J. Am. Chem. Soc. 94, 6170 (1972)
23д. *P. G. Katsoyannis, J. Ginos, A. Cosmatos, G. Schwartz*, J Am. Chem Soc **95**, 6427 (1973).
23е *P. G. Katsoyannis, M Tilak, I. Ginos, K Suzuki*, J Am Chem Soc 93, 5862 (1971); *P. G. Katsoyannis, J Ginos, M. Tilak*, J Am. Chem Soc **93**, 5866 (1971), *P G Katsoyannis, J. Ginos, C. Zalut, M. Tilak, S Johnson, A. C Trakatellis*, J. Am Chem. Soc **93**, 5877 (1971).
23ж. *D. Yamashiro, C. H Li*, J. Am Chem Soc **95**, 1310 (1973).
23з *B Gutte, R B. Merrifield*, J Am Chem Soc, **91**, 501 (1969).
23и. *R Hirschmann, R J Nutt D F Veber, R. A Vitali, S L. Varga, T A Jacob, F. W. Holly, R C Denkewalter* J Am. Chem Soc **91**, 507 (1970).
23к. *R. B. Merrifield*, Biochemistry **3**, 1385 (1964), *M Fridkin, A. Patchornik, E Katchalski*, J Am Chem Soc **90**, 2953 (1968).
23л *V. du Vigneaud, C Ressler, J M Swan, C W Roberts, P. G Katsoyannis*, J Am Chem Soc **76**, 3115 (1954), *M Bodanszky, V. du Vigneaud*, J Am Chem Soc **81**, 2504, 5688 (1959).
23м *K. Hofmann, H Yajima, T. Liu, N Ynaihara*, J. Am. Chem Soc. **84**, 4475 (1962)
24 *R. B. Merrifield*, J Am. Chem. Soc. **85**, 2149 (1963)
25. *J M. Stewart, J D. Young*, Solid Phase Peptide Synthesis, *W. H Freeman*, San Francisco, CA, 1969
26. *N. J Leonard, R A Laursen*, J Am Chem Soc 85, 2026 (1963).
27. *J. A. Montgomery, K. Hewson*, J Heterocycl Chem **1**, 213 (1964).
28 *M J Robins, R K Robins*, J. Am Chem. Soc **87**, 4934 (1965).
29 *G. E. Hilbert, T B Johnson*, J Am. Chem Soc **52**, 4489 (1930).
30 *K. J. Ryan, F. M Acton, L. Goodman* J. Org Chem 31, 1181 (1966)
31. *M W Winkley, R. K Robins*, J Org. Chem 33, 2822 (1968)
32. *J. J. Fox, I. Wempen*, Adv Carbohydr Chem **14**, 283 (1959).
33 *T. L. V. Ulbricht*, Purines, Pyrimidines and Nucleotides, Macmillan, New York, NY, 1964, pp. 48—50
33а *N C Yung, J. H. Burchenal, R. Fecher, R Duschinsky, J. J. Fox*, J Am Chem Soc. **83**, 4060 (1961).
33б *E. Walton, F. W. Holly, G E Boxer R. F Nutt*, J Org Chem **31**, 1163 (1966)
33в. *T. Sato*, in. Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, W. W. Zorbach, R S Tipson (eds.), Interscience, New York, NY, 1968, pp 264—268.
33г. *R. K Ness*, in Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, W. W. Zorbach, *R. S. Tipson (eds.)*, Interscience, New York, NY, *1968*, pp *183* 192
34 *G M Tener*, J Am Chem Soc **83**, 159 (196.), *G Weimann, H. G. Khorana*, J. Am Chem Soc 84, 419 (1962).
35 *E Ohtsuka, K Murao, M. Ubasawa, M Ikehara*, J Am Chem Soc **92**, 3441 (1970.
36. *K. L. Agarwal, A Yamazoki, H. G Khorana*, J Am Chem Soc **93**, 2754 (1971)
37 *Y Lapidot, H G Khorana*, J Am. Chem Soc 85, 3857 (1963), *C. Coutsogeorgopoulos, H G Khorana*, J Am Chem Soc **86**, 2926 (1964); *D. B. Straus, J. R Fresco*, J Am Chem Soc **95**, 5025 (1973)
38. *R L Letsinger, V Mahadevan*, J Am Chem Soc **88**, 5319 (1966); *E. Ohtsuka, S. Moroka, M Ikehara*, J Am Chem Soc 94, 3229 (1972); *K F Yip, K C Tsou*, J Am Chem Soc **93**, 3272 (1971), *L. R Melby, D. R Strobach*, J. Org. Chem **34**, 421 (1969).

38а. *K. L. Agarwal, H. G. Khorana*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 3578 (1972).
38б. *K. L. Agarwal, A. Yamazaki, H. G. Khorana*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 2754 (1971).
38в. *A. F. Cook, E. P. Heimer, M. J. Holman, D. T. Maichuk, A. L. Nussbaum*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 1334 (1972).
38г. *S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, R. H. Wightman, S. K. Dheer*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6183 (1972).
38д. *E. Ohtsuka, K. Murao, M. Ubasawa, M. Ikehara*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 3441 (1970).
38е. *E. Ohtsuka, M. Ubasawa, S. Morioka, M. Ikehara*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 4725 (1973).
38ж. *A. Kumar, H. G. Khorana*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2743 (1969).

ЗАДАЧИ

(Литература к задачам приведена на с. 442)

— **11.1.** Перечислите пять методов активации карбоксильной группы аминокислоты, дающих возможность провести ацилирование аминогруппы другой молекулы аминокислоты.

— **11.2.** Отберите из следующего ряда каталитических систем такие, которые могут катализировать полимеризацию каждого из перечисленных ниже винильных соединений.

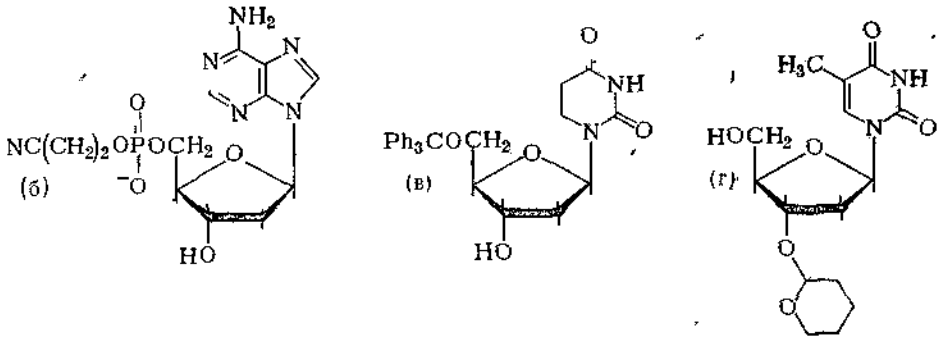
Катализаторы. $AlCl_3 + H_2O$, HF; $(CH_3)_2\underset{\underset{NC}{|}}{C}N{=}N\underset{\underset{CN}{|}}{C}(CH_3)_2$; PhLi; $(CH_3)_3CO^-\ K^+$; $Fe^{II} + H_2O_2$.

(*а*) $PhCH{=}CH_2$ (*в*) $CH_2{=}CH_2$ (*д*) $CH_2{=}CHCN$

(*б*) $CH_2{=}CH\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}{=}CH_2$ (*г*) $CH_2{=}\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}COOCH_3$ (*е*) $ClCH{=}CHCl$

— **11.3.** Укажите условия реакции, которые необходимо применить в каждом случае для удаления защитной группы.

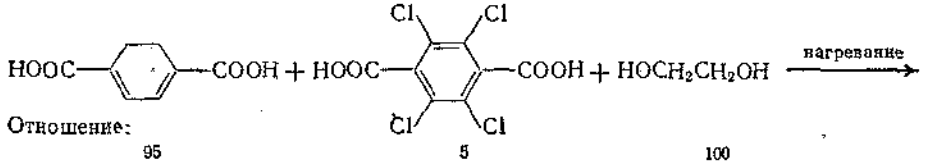
(*а*) $CH_3O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2NH\overset{\overset{O}{\|}}{C}\underset{\underset{CH_2Ph}{|}}{C}HNH\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2Ph$



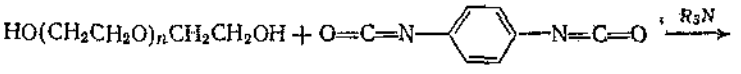
(*д*) $(CH_3)_3CO\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH\underset{\underset{CH_2Ph}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHCH_2COOH$

11.4. При синтезе пептида, содержащего лизин, необходимо защищать ε-аминогруппу. Какого типа примеси образуются, если это не было сделано? Каким специальным требованиям должна удовлетворять защитная группа, подходящая для защиты ε-аминогруппы лизина при твердофазном синтезе? Современный удачный подход к этой проблеме предусматривает применение для α-аминогрупп во время синтеза *трет*-бутоксикарбонильной защиты, а для ε-аминогруппы лизина — 2,4-дихлорбензилоксикарбонильной защиты. Какие свойства последней группы оказываются особенно подходящими для такого применения?

— 11.5. Предположим, что Вы хотите придать полиэфиру огнеупорные свойства, и считаете, что можно применить сополимеризацию с использованием мономера с высоким содержанием хлора. Можно ли ожидать произвольного введения хлорированного мономера в полиэфирную цепь? Объясните.



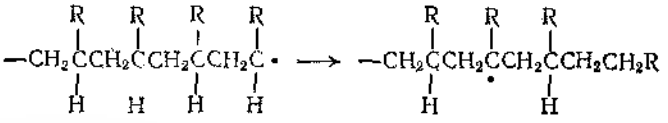
— 11.6. *Полиуретановые пенопласты образуются с помощью процесса*, при котором полимеризация и поперечное сшивание сопровождаются выделением газа, что приводит к включению в полимер газовых пузырьков. Исходными материалами при этом являются низкомолекулярные полиэфиры с гидроксильными концевыми группами и ароматические диизоцианаты. При добавлении катализатора, главным образом третичного амина, происходит быстрая полимеризация и выделение газа:



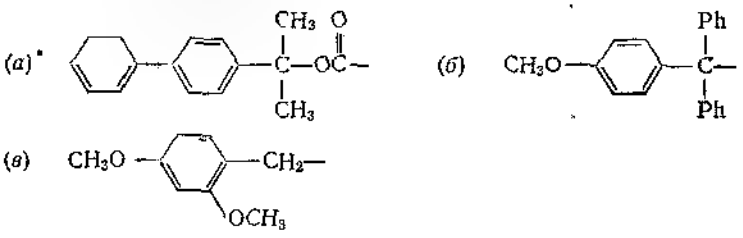
⟶ Полиуретановый пенопласт

Укажите конечную структуру полимера и возможности для образования поперечных связей в нем. Каковы источник и природа газа, вызывающего пенообразование?

— 11.7. Радикальная полимеризация может сопровождаться внутримолекулярным переносом водородного атома. Каково влияние этого процесса на структуру и среднюю молекулярную массу полимера?



— 11.8. Следующие производные хорошо известных защитных групп используются в тех случаях, когда необходимы особенно мягкие условия для их удаления. Укажите стандартную защитную группу, с которой сходно каждое производное. Определите свойства замещенной защитной группы, придающие ей особенную лабильность. Укажите условия реакций, при которых можно осуществить удаление защитной группы.



— 11.9. Константа переноса цепи растворителя полимеризации (C_s) определяется как соотношение реакционной способности растворителя по отношению к растущей полимерной цепи и реакционной способности полимерной цепи по отношению к мономеру. Эти константы для полимеризации стирола в некоторых ароматических растворителях приведены ниже:

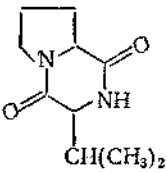
Бензол	0,0018	Этилбензол	0,67
трет-Бутилбензол	0,04	Изопропилбензол	0,82
Толуол	0,125		

Можете ли Вы объяснить положение каждого растворителя в этой серии?

11.10. Предложите не менее двух путей, по которым к полистиролу можно присоединить гидразинные группы, так чтобы полипептидная цепь могла строиться от гидразинной части и затем при расщеплении образовывать гидразид. Какое преимущество имеет синтез пептида в виде гидразида?

— 11.11. В процессе синтеза с использованием твердофазного метода было обнаружено, что в присутствии карбоновых кислот дипептид валилпролин отщепляется от полистирольной смолы. Показано, что продуктом расщепления является приведенное ниже со-

единение. Напишите механизм, объясняющий отрыв дипептида от смолы.



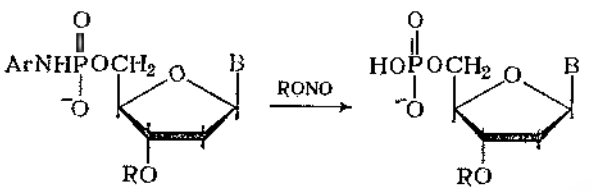
— 11.12. Ранее для получения синтетического каучука смешивали при 50 °С следующие материалы в указанных ниже соотношениях (по массе)

Бутадиен	75	Мыло	5
Стирол	25	Додецилтиол	0,5
Вода	180	Персульфат калия	0,3

Какова роль каждого компонента в реакционной смеси?

— 11.13. В олигонуклеотидном синтезе в качестве О защитной группы фосфатных связей используют 2-фенилтиоэтильную группу. Эта группа устойчива в различных условиях конденсации, однако легко удаляется при обработке сначала раствором периодата, а затем 2 н. NaOH. Каков механизм легкого снятия этой группы?

— 11.14. Предложите механизм, который объясняет освобождение фосфатных групп из фосфоранилидов при действии амилнитрита:



— 11.15. Предложен метод твердофазного синтеза пептида, в котором остаток гистидина связан со смолой таким образом, что полипептидная цепь может наращиваться и по амино-, и по карбоксильной группам гистидина, причем ни одна из этих групп со смолой непосредственно не связана. Последовательность реакций изображена ниже. Приведите уравнения, показывающие, какие реакции происходят на каждой стадии.

(1) Вос-глицин + Хлорметилполистирол ⟶ I

(2) I + 1,5-Дифтор-2,4-динитробензол $\xrightarrow{Et_3N}$ II

(3) II + Вос-гистидин ⟶ III

(4) III + *n*-Нитрофенилтрифторацетат ⟶ IV

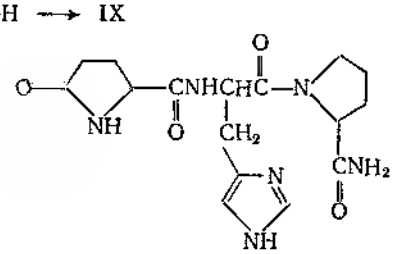
(5) IV + Пролинамид ⟶ V

(6) V + Трифторуксусная кислота ⟶ VI

(7) VI + Пентахлорфенилпирролидинон-2-карбоксилат-5 ⟶ VII

(8) VII + N-Метилморфолин ⟶ VIII

(9) VIII + $HSCH_2CH_2OH$ ⟶ IX



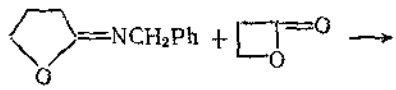
IX

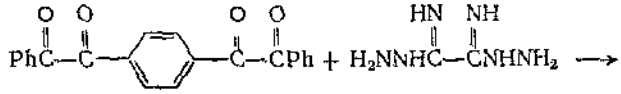
— 11.16. Приведенные ниже ацетали при взаимодействии с протонными кислотами или кислотами Льюиса образуют полимеры. Предложите структуры образующихся полимеров и механизм, по которому может происходить полимеризация.

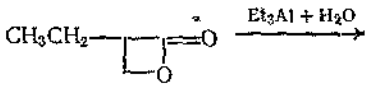
(а)

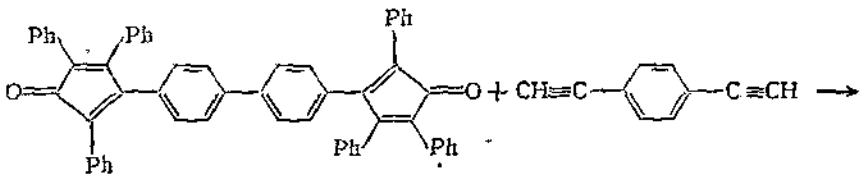
(б)

— **11.17.** Приведите структуры полимеров, которые могут образоваться из следующих мономеров. Напишите механизм, по которому можно ожидать протекания полимеризации.

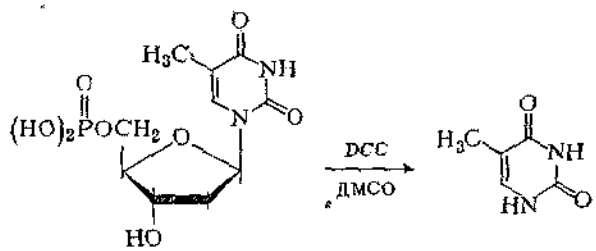
(*а*) 

(*б*) 

(*в*) 

(*г*) 

— **11.18.** Попытка использования ДМСО вместо пиридина в качестве растворителя для полимеризации тимидин-5′-фосфата (3) под действием дициклогексилкарбодиимида приводит к расщеплению нуклеотида с количественным выходом тимина Объясните.



(3)

ЛИТЕРАТУРА К ЗАДАЧАМ

ГЛАВА 1

1.2 *E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo*, Org React. **10**, 179 (1959) [OP, **10**, 181—553 (1963)].

1.3. (*а*) *E. J. Corey, D. S. Watt*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2302 (1973).
(*б*) *A. Wissner, J. Meinwald*, J. Org. Chem. **38**, 1697 (1973).
(*в*) *W. J. Gensler, P. H. Solomon*, J. Org. Chem. **38**, 1726 (1973).
(*г*) *H. W. Whitlock, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 3412 (1962).

1.4. *J. A. Marcsz, J. D. Getler*, Can. J. Chem. **47**, 1965 (1969).

1.5. *C. R. Hauser, T. M. Harris, T. G. Ledford*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 4099 (1959).

1.6. *J. Fried*, Heterocyclic Cmpounds, R. C. Elderfield (ed.), V. 1, Wiley, New York, NY, 1950, pp. 358.

1.7. *R. Chevrolat, J. Huet, J. Dreux*, Bull. Soc. Chim. Fr., 2446, 2450 (1967).

1.8. (*а*) *A. Weissner, K. K. Chan, C. Demerson*, Tetrahedron Lett., 2893 (1965).
(*б*) *C. H. Heathcock, R. A. Badger, J. W. Patterson, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 4133 (1967).
(*в*) *C. R. Hauser, W. R. Dunnavant*, Org. Synth. **40**, 38 (1960).
(*г*) *G. Opitz, H. Mederberger, H. Suhr*, Justus Liebigs Ann. Chem. **649**, 47 (1961).
(*д*) *K. Shimo, S. Wakamatsu, T. Inoue*, J. Org. Chem. **26**, 4868 (1961).
(*е*) *J. A. Speckamp, K. K. Schmiegel, K. L. Williamson*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3785 (1963).

1.9. (а) *H. Feuer, A. Hirschfeld, E. D. Bergmann*, Tetrahedron 24, 1187 (1968).
(б) *A. Baradel, R. Longeray, J. Dreux, J. Doris*, Bull. Soc. Chim. Fr., 255 (1970).
(в) *H. H. Baer, K. S. Ong*, Can. J. Chem. 46, 2511 (1968).
(г) *A. Wettstein, K. Heusler, H. Lebenwasser, P. Wieland*, Helv. Chim. Acta 40, 323 (1957).
1.10. *H. O. House, M. J. Umen*, J. Org. Chem. 38, 1000 (1973).
1.11. *S. Masamune*, J. Am. Chem. Soc. 86, 288 (1964).
1.12. *E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, P. A. Vatakencherry*, J. Am. Chem. Soc. 86, 478 (1964).
1.13. (а) *E. Wenkert, D. P. Strike*, J. Org. Chem. 27, 1883 (1962).
(б) *S. J. Etheredge*, J. Org. Chem. 31, 1990 (1966).
(в) *R. Deghenghi, R. Gaudry*, Tetrahedron Lett., 489 (1962).
(г) *P. A. Grieco, C. C. Pogonowski*, J. Am. Chem. Soc. 95, 3071 (1973).
(д) *E. M. Kaiser, W. G. Kenyon, C. R. Hauser*, Org. Synth. V, 559 (1973).
1.14. *W. G. Kofron, L. G. Wideman*, J. Org. Chem. 37, 555 (1972).
1.15. *M. S. Newman, V. DeVries, R. Darlak*, J. Org. Chem. 31, 2171 (1966).
1.16. *H. D. Zook, W. L. Kelly, I. Y. Posey*, J. Org. Chem. 33, 3477 (1968).
1.17. *M. E. Kuehne*, J. Org. Chem. 35, 171 (1970).

ГЛАВА 2

2.2. *A. J. Speziale, D. E. Bissing*, J. Am. Chem. Soc. 85, 3878 (1963).
2.3. *R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore*, J. Am. Chem. Soc. 74, 4223 (1952).
2.4. (а) *W. A. Mosher, R. W. Soeder*, J. Org. Chem. 36, 1561 (1971).
(б) *T. Nozoe, K. Takase, T. Nakazawa, S. Fukuda*, Tetrahedron 27, 3357 (1971).
(в) *J. E. McMurry, T. E. Glass*, Tetrahedron Lett., 2575 (1971).
(г) *D. J. Cram, A. Langemann, F. Hauck*, J. Am. Chem. Soc. 81, 5750 (1959).
2.5. *T. T. Howarth, G. P. Murphy, T. M. Harris*, J. Am. Chem. Soc. 91, 517 (1969).
2.6. (а) *M. W. Rathke, D. F. Sullivan*, J. Am. Chem. Soc. 95, 3050 (1973).
(б) *E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron, K. Achiwa*, J. Am. Chem. Soc. 92, 6635 (1970).
(в) *E. J. Corey, D. E. Cane*, J. Org. Chem. 36, 3070 (1971).
(г) *E. W. Yankee, D. J. Cram*, J. Am. Chem. Soc. 92, 6328 (1970).
(д) *W. G. Dauben, C. D. Poulter, C. Suter*, J. Am. Chem. Soc. 92, 7408 (1970).
(е) *P. A. Grieco, K. Hiroi*, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1317 (1972).
(ж) *T. Mukaiyama, M. Higo, H. Takei*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 43, 2566 (1970).
(з) *I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tökés, J. H. Fried, A. D. Cross*, J. Org. Chem. 33, 4176 (1968).
(и) *A. T. Nielsen, W. R. Carpenter*, Org. Synth. V, 288 (1973).
(к) *M. L. Miles, T. M. Harris, C. R. Hauser*, Org. Synth. V, 718 (1973).
2.7. *G. Stork, S. D. Darling, I. T. Harrison, P. S. Wharton*, J. Am. Chem. Soc. 84, 2018 (1962).
2.8. См. сс. [45—47], гл. 2.
2.9. (а) *W. G. Dauben, J. Ipaktschi*, J. Am. Chem. Soc. 95, 5088 (1973).
(б) *T. J. Curphey, H. L. Kint*, Tetrahedron Lett. 1441 (1968).
2.10. *E. Vedejs, K. A. J. Snoble, P. L. Fuchs*, J. Org. Chem. 38, 1178 (1973).
2.11. *K. P. Singh, L. Mandell*, Chem. Ber. 96, 2485 (1963).
2.12. (а) *W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons*, J. Am. Chem. Soc. 83, 1733 (1960).
(б) *D. Seyferth, S. O. Grim, T. O. Read*, J. Am. Chem. Soc. 83, 1617 (1961).
(в) *M. Engelhardt, H. Plieninger, P. Schreiber*, Chem. Ber. 97, 1713 (1964).
(г) *K. W. Ratts, R. D. Partos*, J. Am. Chem. Soc. 91, 6112 (1969).
2.13. *E. E. Schweizer, G. J. O'Neil*, J. Org. Chem. 30, 2082 (1965), *E. E. Schweizer*, J. Am. Chem. Soc. 86, 2744 (1964).
2.14. *J. Adams, L. Hoffman, Jr., B. M. Trost*, J. Org. Chem. 35, 1600 (1970).
2.15. (а) *G. Wittig, H.-D. Frommeld*, Chem. Ber. 97, 3548 (1964).
(б) *R. J. Sundberg, P. A. Bukowick, F. O. Holcombe*, J. Org. Chem. 32, 2938 (1967).
(в) *D. R. Howton*, J. Org. Chem. 10, 277 (1945).
(г) *R. N. McDonald, T. W. Campbell*, J. Org. Chem. 24, 1969 (1959).
(д) *Y. Chan, W. W. Epstein*, Org. Synth. 53, 48 (1973).
2.16. *M. P. Cooke, Jr., R. Goswami*, J. Am. Chem. Soc. 95, 7891 (1973).
2.17. *P. M. McCurry, Jr., R. K. Singh*, J. Org. Chem. 39, 2316 (1974).
2.18. *K. D. Sears, P. L. Casebier, H. L. Hergert, G. H. Stout, L. E. McCandlish*, J. Org. Chem. 39, 3244 (1974).
2.19. (а) *R. M. Coates, J. E. Shaw*, J. Am. Chem. Soc. 92, 5657 (1970).
(б) *K. Mitsuhashi, S. Shiotani*, Chem. Pharm. Bull. 18, 75 (1970).
2.20. *G. Büchi, H. Wüest*, Helv. Chim. Acta 54, 1767 (1971).

ГЛАВА 3

3.2. *G. V. Smith, R. L. Burwell, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. 84, 925 (1962).
3.3. (а) *H. W. Thompson*, J. Org. Chem. 36, 2577 (1971).
(б) *E. Piers, W. de Waal, R. W. Britton*, J. Am. Chem. Soc. 93, 5113 (1971).

3.4 *G. V. Smith, R. L. Burwell, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 925 (1962).
3.5. *D. J. Pasto, J. A. Gontarz*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6902 (1971).
3.6. *J. Fried, E. F. Sabo*, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1130 (1957).
3.7. (*а*) *H. C. Brown, M. M. Rogić, H. Nambu, M. W. Rathke*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 2147 (1969), *H. C. Brown, H. Nambu, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6852 (1969).
(*б*) *H. C. Brown, R. A. Coleman*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4606 (1969).
(*в*) *H. C. Brown, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 714 (1970).
(*г*) *G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6309 (1971).
(*д*) *H. C. Brown, M. W. Rathke*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2738 (1967).
(*е*) *H. C. Brown, M. M. Rogić*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 2146 (1969).
3.8. *A. Pelter, M. G. Hutchings, K. Smith* Chem. Commun., 1048 (1971); *H. C. Brown, B. A. Carlson, R. H. Prager*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 2070 (1971).
3.9. *D. J. Pasto, C. C. Cumbo*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4343 (1964).
3.10. *D. J. Pasto, J. A. Gontarz*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6902 (1971).
3.11. *H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr., G. J. Lynch, J. T. Kurek*, J. Org. Chem. **37**, 1941 (1972).
3.12. (*а*) *E. Kloster-Jensen, E. Kovács, A. Eschenmoser, E. Heilbronner*, Helv. Chim. Acta, **39**, 1051 (1956).
(*б*) *P. N. Rao*, J. Org. Chem. **36**, 2426 (1971).
(*в*) *W. J. Fanta, W. F. Erman*, J. Org. Chem. **33**, 1656 (1968).
(*г*) *W. E. Billups, J. H. Cross, C. V. Smith*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3438 (1973).
3.13. (*а*) *J. Meinwald, J. K. Crandall*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1292 (1966).
(*б*) *H. Stetter, J. Gärtner*, Chem. Ber. **99**, 925 (1966).
(*в*) *W. Barbieri, A. Consonni, R. Sciaky*, J. Org. Chem. **33**, 3544 (1968).
(*г*) *P. E. Peterson, J. E. Duddey*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2865 (1963).
(*д*) *L. A. Paquette, G. R. Krow*, Tetrahedron Lett., 2139 (1968).
3.14. (*а*) *K. Izawa, T. Okuyama, T. Sakagami, T. Fueno*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6752 (1973).
(*б*) *G. Stork, R. Borch*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 935 (1964).
3.15. *R. L. Burwell, Jr.*, Acc. Chem. Res. **2**, 289 (1969).
3.16. *J. Hooz, D. M. Gunn*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6195 (1969).
3.17. (*а*) *G. Zweifel, J. T. Snow, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7139 (1968).
(*б*) *H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke, G. W. Kabalka*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5709 (1967).
(*в*) *A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp, M. Lorber*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1326 (1970).
(*г*) *G. Zweifel, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2753 (1967).
(*д*) *G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6309 (1971).
(*е*) *R. E. Ireland, P. Bey*, Org. Synth. **53**, 63 (1973).
(*ж*) *G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6309 (1971).
(*з*) *G. Zweifel, C. C. Whitney*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2753 (1967).
(*и*) *J. M. Jerkunica, T. G. Traylor*, Org. Synth. **53**, 94 (1973).
(*к*) *G. Zweifel, H. C. Brown*, Org. Synth. **52**, 59 (1972).
3.18. *D. G. Garratt, A. Modro, K. Oyama, G. H. Schmid, T. T. Tidwell, K. Yates*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5295 (1974).

ГЛАВА 4

4.1. (*б*) *W. Parker, R. Ramage, R. A. Raphael* J. Chem. Soc., 1558 (1962).
(*г*) *S. Yamamura, M. Toda, Y. Hirata*, Org. Synth. **53**, 86 (1973).
4.2. *D. C. Wigfield, D. J. Phelps*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 543 (1974).
4.3. (*а*) *E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker* J. Am. Chem. Soc. **92**, 397 (1970).
(*б*) *E. J. Corey, R. Noyori*, Tetrahedron Lett., 311 (1970).
(*в*) *R. F. Borch*, Org. Synth. **52**, 124 (1972).
(*г*) *D. Seyferth, V. A. Mai*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7412 (1970).
4.4. (*а*) *J. L. Speggins, A. A. Larsen, J. H. Ackerman, C. D. Carabateas*, Org. Synth. **53**, 52 (1973).
(*б*) *W. Sucrow*, Tetrahedron Lett., 4725 (1970).
(*в*) *P. A. Grieco*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5660 (1969).
(*г*) *R. S. Lenox, J. A. Katzenellenbogen*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 957 (1973).
(*д*) *V. Bažant, M. Čapka, M. Černý, C. Chvalovský, K. Kochloefl, M. Kraus, J. Málek*, Tetrahedron Lett., 3303 (1968).
(*е*) *L. I. Zakharkin, I. M. Knorlina*, Tetrahedron Lett., 619 (1962).
4.5. (*а*) *S. Krishnamurthy, R. M. Schubert, H. C. Brown*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 8486 (1973).
(*б*) *C. W. Jefford, D. Kirkpatrick, F. Delay* J. Am. Chem. Soc. **94**, 8905 (1972).
(*в*) *J. San Filippo, Jr., G. M. Anderson*, J. Org. Chem. **39**, 473 (1974).

(г) *G. R. Wenzinger, J. A. Ors*, J. Org. Chem. **39**, 3060 (1974).
(д) *C. H. Heathcock, R. A. Badger, J. W. Patterson, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 4133 (1967).

4.6 *E. C. Ashby, J. P. Sevenair, F. R. Dobbs*, J. Org. Chem. **36**, 197 (1971).

4.7 (а) *G. Stork, W. N. White*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4604 (1956).
(б) *H. C. Brown, W. C. Dickason*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 709 (1970).
(в) *D. Seyferth, H. Yamazaki, D. L. Alleston*, J. Org. Chem. **28**, 703 (1963).
(г) *G. Stork, S. D. Darling*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 1512 (1960).

4.8 *R. O. Hutchins, C. A. Milewski, B. E. Maryanoff*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3662 (1973).

4.9. *R. M. Coates, J. E. Shaw*, J. Org. Chem. **35**, 2597 (1970).

4.10 (а) *W. C. Agosta, W. L. Schreiber*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 3947 (1971).
(б) *D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, Z. S. Zelawski, N. L. Wendler*, Chem. Commun. 1258 (1970).
(в) *G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L.-F. Tietze*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2165 (1970).

4.11 *P. Y. Johnson, M. A. Priest*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5619 (1974).

4.12 (а) *N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky*, J. Org. Chem. **38**, 2786 (1973).
(б) *D. J. Dawson, R. E. Ireland*, Tetrahedron Lett., 1899 (1968).
(в) *E. J. Corey, H. Yamamoto*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6636 (1970).
(г) *H. Kwart, R. A. Conley*, J. Org. Chem. **38**, 2011 (1973).
(д) *P. Kohn, R. H. Samaritano, L. M. Lerner*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 5475 (1965).
(е) *D. J. Marshall, R. Deghenghi*, Can. J. Chem. **47**, 3127 (1969).
(ж) *G. R. Pettit, J. R. Dias*, J. Org. Chem. **36**, 3207 (1971).
(з) *N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky*, J. Org. Chem. **38**, 2786 (1973).
(и) *W. F. Johns*, J. Org. Chem. **29**, 1490 (1964).
(к) *R. O. Hutchins, C. A. Milewski, B. A. Maryanoff*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3662 (1973).
(л) *M. J. Kornet, P. A. Thio, S. I. Tan*, J. Org. Chem. **33**, 3637 (1968).
(м) *C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra, M. P. Doyle*, J. Org. Chem. **38**, 2675 (1973).
(н) *M. R. Johnson, B. Rickborn*, J. Org. Chem. **35**, 1041 (1970).

4.13 (а) *S. Iwaki, S. Marumo, T. Saito, M. Yamada, K. Katagiri*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7842 (1974).
(б) *R. E. Ireland, S. C. Welch*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 7232 (1970).
(в) *M. D. Soffer, M. A. Jevnik*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1003 (1955).
(г) *E. J. Corey, D. S. Watt*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2303 (1973).
(д) *E. J. Corey, G. Moinet*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6831 (1973).

4.14. *C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra, M. P. Doyle*, J. Org. Chem. **38**, 2675 (1973).

4.15 (а) *U. T. Bhalerao, J. J. Plattner, H. Rapoport*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 3429 (1970).
(б) *S. Takahashi, L. A. Cohen*, J. Org. Chem. **35**, 1505 (1970).

4.16. (а) *F. A. Carey, D. H. Ball, L. Long, Jr.*, Carbohydr. Res. **3**, 205 (1966).
(б) *D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5828 (1952).
(в) *H. O. House, H. C. Müller, C. G. Pitt, P. P. Wickham*, J. Org. Chem. **28**, 2407 (1963).
(г) *J. Klein, E. Dunkelblum, E. Eliel, Y. Senda*, Tetrahedron Lett., 6127 (1968).
(д) *G. R. Pettit, J. R. Dias*, J. Org. Chem. **36**, 3207 (1971).

4.17 (а) *N. J. Leonard, S. Geltjand*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3272 (1955).
(б) *P. S. Wharton, D. H. Bohlen*, J. Org. Chem. **26**, 3615 (1961), *W. R. Benn, R. M. Dodson*, J. Org. Chem. **29**, 1112 (1964).
(в) *G. Lardelli, O. Jeger*, Helv. Chim. Acta **32**, 1817 (1949).
(г) *R. J. Petersen, P. S. Skell*, Org. Synth. **V**, 929 (1973).

4.18 (а) *E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5618 (1968).
(б) *A. W. Burgstahler, L. R. Worden*, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2587 (1961).

ГЛАВА 5

5.1 (а) *K. Hafner, H. Kaiser*, Org. Synth. **V**, 1088 (1973).
(б) *D. Seyferth, J. Fogel, J. K. Heeren*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 2207 (1966).
(в) *R. A. Benkeser, F. J. Riel*, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3472 (1951).
(г) *J. E. Baldwin, G. A. Hofle, O. W. Lever, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7125 (1974).
(д) *G. H. Posner, C. E. Whitten, J. J. Sterling*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7788 (1973).
(е) *D. J. Peterson*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4027 (1971).
(ж) *R. S. Bly, R. L. Veazey*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4221 (1969).

5.2 (а) *B. M. Graybill, D. A. Shirley*, J. Org. Chem. **31**, 1221 (1966).
(б) *S. Akiyama, J. Hooz*, Tetrahedron Lett. 4115 (1973).
(в) *C. D. Broaddus*, J. Org. Chem. **35**, 10 (1970).
(г) *D. A. Shirley, P. A. Roussel*, J. Am. Chem. Soc. **75**, 375 (1953).

(д) *K. P. Klein, C. R. Hauser,* J. Org. Chem. **32**, 1479 (1967).
(е) *D. J. Peterson, H. R. Hays,* J. Org. Chem. **30**, 1939 (1965).
5.3. (а) *M. P. Dreyfuss,* J. Org. Chem. **28**, 3269 (1963).
(б) *P. J. Pearce, D. H. Richards, N. F. Scilly,* Org. Synth. **52**, 19 (1972).
(в) *U. Schöllkopf, H. Küppers, H. J. Traenckner, W. Pitteroff,* Justus Liebigs Ann. Chem. **704**, 120 (1967).
(г) *J. V. Hay, T. M. Harris,* Org. Synth. **53**, 56 (1973).
(д) *E. L. Eliel, R. O. Hutchins, M. Knoeber,* Org. Syn. **50**, 38 (1970).
(е) *J. C. H. Hwa, H. Sims,* Org. Synth. **V**, 608 (1973).
5.4. (а) *C. R. Johnson, R. W. Herr, D. M. Wieland,* J. Org. Chem. **38**, 4263 (1973).
(б) *E. J. Corey, P. L. Fuchs,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 4014 (1972).
(в) *W. G. Dauben, A. J. Kielbania, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 7345 (1971).
(г) *C. R. Johnson, G. A. Dutra,* J. Am. Chem. Soc. **95**, 7777 (1973).
(д) *R. A. J. Smith, T. A. Spencer,* J. Org. Chem. **35**, 3220 (1970).
(е) *H. O. House, M. J. Umen,* J. Org. Chem. **38**, 3893 (1973).
5.5. *P. S. Skell, G. P. Bean,* J. Am. Chem. Soc. **84**, 4660 (1962).
5.6. *E. C. Ashby, J. Laemmle, H. M. Neumann,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 4601 (1971).
5.7. *M. Newcomb, W. T. Ford,* J. Am. Chem. Soc. **95**, 7186 (1973).
5.8. *R. W. Herr, C. R. Johnson,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 4979 (1970).
5.9. *G. Zon, L. A. Paquette,* J. Am. Chem. Soc. **96**, 215 (1974).
5.10. *P. G. Gassman, G. R. Meyer, F. J. Williams,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7741 (1972); *P. G. Gassman, F. J. Williams,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 7733 (1972).
5.11. *R. K. Russell, R. E. Wingard, Jr., L. A. Paquette,* J. Am. Chem. Soc. **96**, 7483 (1974).
5.12. (а) *E. O. Fischer, K. Öfele, H. Essler, W. Fröhlich, J. P. Mortensen, W. Semmlinger,* Chem. Ber. **91**, 2763 (1958).
(б) *R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **81**, 1266 (1959).
(в) *M. Dubeck, A. H. Filbey,* J. Am. Chem. Soc. **83**, 1257 (1961).
(г) *M. P. Cooke, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 6080 (1970).
(д) *C. H. Wei, L. F. Dahl,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 1821 (1966).
5.13. (а) *M. F. Semmelhack, H. T. Hall,* J. Am. Chem. Soc. **96**, 7091 (1974).
(б) *M. L. H. Green, P. L. I. Nagy,* J. Organometal. Chem. **1**, 58 (1963).
5.14. (а) *E. J. Corey, R. L. Carney,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 7318 (1971).
(б) *W. G. Dauben, G. Ahlgren, T. J. Leitereg, W. C. Schwarzel, M. Yoshioka,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 8593 (1972).
(в) *S. W. Pelletier, S. Prabhakar,* J. Am. Chem. Soc. **90**, 5318 (1968).
(г) *E. J. Corey, D. E. Cane, L. Libit,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 7016 (1971).
(д) *R. D. Clark, H. C. Heathcock,* Tetrahedron Lett., 1713 (1974); *W. G. Dauben, J. W. McFarland, J. B. Rogan,* J. Org. Chem. **26**, 297 (1961).
5.15. (а) *E. J. Corey, C. U. Kim, R. H. K. Chen, M. Takeda,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 4395 (1972).
(б) *J. A. Marchall, W. F. Huffman, J. A. Ruth,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 4691 (1972).
(в) *L. Watts, J. D. Fitzpatrick, R. Pettit,* J. Am. Chem. Soc. **88**, 623 (1966).
(г) *H. A. Whaley,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 3767 (1971).
(д) *J. A. Marshall, W. F. Huffman, J. A. Ruth,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 4691 (1972).
(е) *M. F. Semmelhack, P. M. Helquist,* Org. Synth. **52**, 115 (1972).
(ж) *L. S. Hegedus, R. K. Stevenson,* J. Am. Chem. Soc. **96**, 3250 (1974).
(з) *G. D. Prestwich, J. N. Labovitz,* J. Am. Chem. Soc. **96**, 7103 (1974).

ГЛАВА 6

6.1. *J. E. Baldwin, R. K. Pinschmidt, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **92**, 5247 (1970).
6.2. *H. E. Zimmerman, G. L. Grunewald, R. M. Paufler, M. A. Sherwin,* J. Am. Chem. Soc. **91**, 2330 (1969).
6.3. (а, б) *J. A. Berson, M. Jones, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **86**, 5019 (1964).
(в) *G. Büchi, J. E. Powell, Jr.,* J. Am. Chem. Soc. **89**, 4559 (1967).
(г) *C. Cupas, W. E. Watts, P. von R. Schleyer,* Tetrahedron Lett., 2503 (1964).
(д) *T. C. Jain, S. P. Banks, J. E. McCloskey,* Tetrahedron Lett., 841 (1970).
(е) *R. K. Hill, N. W. Gilman,* Chem. Commun., 619 (1967).
6.4. *S. J. Rhoads, J. M. Watson,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 5813 (1971); *S. J. Rhoads, C. F. Brandenburg,* J. Am. Chem. Soc. **93**, 5805 (1971).
6.5. *D. A. Evans, C. A. Bryan, C. L. Sims,* J. Am. Chem. Soc. **94**, 2891 (1972).
6.6. *C. H. Heathcock, R. A. Badger,* J. Org. Chem. **37**, 234 (1972).
6.7. (а) *B. B. Snider,* J. Org. Chem. **38**, 3961 (1973).
(б) *P. K. Freeman, D. M. Balls, D. J. Brown,* J. Org. Chem. **33**, 2211 (1968).
(в) *S. Danishefsky, T. Kitahara,* J. Am. Chem. Soc. **96**, 7807 (1974).
(г) *W. Dilthey, W. Schommer, W. Höschen, H. Dierichs,* Chem. Ber. **68**, 1159 (1935).
6.8. *B. D. Challand, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, P. De Mayo,* J. Org. Chem. **34**, 794 (1969).
6.9. *H. W. Gschwend, T. O. Lee, H. P. Meier,* J. Org. Chem. **38**, 2169 (1973).
6.10. *H. S. Byun, K. Shima, H. Sakurai,* J. Org. Chem. **38**, 2860 (1973).

6.11. *W. T. Brady, F. H. Parry, III, J. D. Stockton*, J. Org. Chem. **36**, 1486 (1971); *W. T. Brady, R. Roe, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1662 (1971).
6.12. *J. A. Berson, S. S. Olin*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 777 (1969).
6.13. *B. J. Arnold, S. M. Mellows, P. G. Sammes, T. W. Wallace*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 401 (1974), *B. J. Arnold, P. G. Sammes, T. W. Wallace*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 409 (1974).
6.14. *J. Wolinsky, R. B. Login*, J. Org. Chem. **35**, 3205 (1970).
6.15. *H. Gotthardt, R. Huisgen, H. O. Bayer*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4340 (1970).
6.16. *R. J. McClure, G. A. Sim, P. Coggon, A. T. McPhail*, Chem. Commun., 128 (1970).
6.17. (*а*) *R. A. Carboni, R. V. Lindsey, Jr.*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 4342 (1959).
(*б*) *L. A. Carpino*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 2196 (1962), **85**, 2144 (1963).
6.18. *R. J. Crawford, G. L. Erickson*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 3907 (1967).
6.19. (*а*) *T. J. Barton, E. Kline*, J. Organometal. Chem. **42**, C21 (1972).
(*б*) *C. H. Clapp, F. H. Westheimer*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 6710 (1974).
6.20. *D. Bichan, M. Winnik*, Tetrahedron Lett., 3857 (1974).
6.21. (*а*) *P. G. Gassman, K. T. Mansfield*, Org. Synth. **V**, 96 (1973).
(*б*) *E. L. Allred, J. C. Hinshaw*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6885 (1968).
(*в*) *C. D. Smith*, Org. Snyth. **51**, 133 (1971).
(*г*) *J. S. McKennis, L. Brener, J. S. Ward, R. Pettit*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4957 (1971).
(*д*) *W. G. Dauben, F. G. Willey*, Tetrahedron Lett., 893 (1962).
(*е*) *K. B. Wiberg, G. J. Burgmaier, P. Warner*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 246 (1971).
6.22. (*а*) *D. J. Faulkner, M. R. Peterson*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 553 (1973).
(*б*) *N. A. Le Bel, N. D. Ojha, J. R. Menke, R. J. Newland*, J. Org. Chem. **37**, 2896 (1972).
(*в*) *G. Büchi, H. Wüest*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7573 (1974).
(*г*) *C. A. Henrick, F. Schaub, J. B. Siddall*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 5374 (1972).
(*д*) *R. E. Ireland, R. H. Mueller*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 5897 (1972).
(*е*) *E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 485 (1964).
(*ж*) *J. E. McMurry, L. C. Blaszczak*, J. Org. Chem. **39**, 2217 (1974).
(*з*) *W. Sucrow*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **7**, 629 (1968).
(*и*) *O. P. Vig, K. L. Matta, I. Raj*, J. Ind. Chem. Soc. **41**, 752 (1964).
(*к*) *W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, K. Kawata*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 1650 (1968).
(*л*) *H. C. House, J. Lubinkowski, J. J. Good*, J. Org. Chem. **40**, 86 (1975).
6.23. *N. Shimizu, M. Ishikawa, K. Ishikura, S. Nishida*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 6456 (1974).
6.24. *R. Shug, R. Huisgen*, Chem. Commun., 60 (1975).
6.25. *W. L. Howad, N. B. Lorette*, Org. Synth. **V**, 25 (1973).
6.26. (*а*) *L. F. Fieser*, Org. Synth. **V**, 604 (1973).
(*б*) *D. H. Miles, P. Loew, W. S. Johnson, A. F. Kluge, J. Meinwald*, Tetrahedron Lett., 3019 (1972)
(*в*) *J. P. Marino, T. Kaneko*, J. Org. Chem. **39**, 3715 (1974).
6.27. *L. N. Mander, J. V. Turner*, J. Org. Chem. **37**, 2915 (1972).

ГЛАВА 7

7.1. (*б*) *E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2175 (1970).
(*в*) *G. F. Hennion, S. F. de C. McLeese*, J. Am. Chem. Soc. **64**, 2421 (1942).
(*г*) *J. Koo*, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1889 (1953).
(*д*) *E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop, J. D. Hunt*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4845 (1971).
(*е*) *G. A. Ropp, E. C. Coyner*, Org. Synth. **IV**, 727 (1963) [СОП 4, 380 (1953)].
7.2. *G. R. Elling, R. C. Hahn, G. Schwab*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5659 (1973).
7.3. (*а*) *R. J. Sundberg, D. E. Blackburn*, J. Org. Chem. **34**, 2799 (1969).
(*б*) *M. Rosenblum*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 3796 (1960).
7.4. *H. A. Bruson, H. L. Plant*, J. Org. Chem. **32**, 3356 (1967).
7.5. *C. F. Bernasconi*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6975 (1971).
7.6. *R. Foster, C. A. Fyfe*, J. Chem. Soc. **B**, 53 (1966).
7.7. *J. C. Sheehan, G. D. Daves, Jr.*, J. Org. Chem. **30**, 3247 (1965).
7.8. *E. J. Corey, S. Barcza, G. Klotmann*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4782 (1969).
7.9. *E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2175 (1970).
7.10. *P. B. D. de la Mare, O. M. H. el Dusouqui, J. G. Tillett, M. Zeltner*, J. Chem. Soc., 5306 (1964).
7.11. *A. A. Khalaf, R. M. Roberts*, J. Org. Chem. **36**, 1040 (1971).
7.12. (*а*) *J. H. Boyer, R. S. Buriks*, Org. Synth. **V**, 1067 (1973).
(*б*) *H. P. Schultz*, Org. Synth. **IV**, 364 (1963); *F. D. Gunstone, S. H. Tucker*, ibid., p. 160 [СОП 4, 203 532 (1953)].
(*в*) *D. H. Hey, M. J. Perkins*, Org. Synth. **V**, 51 (1973).
(*г*) *K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, T. J. Telinski*, Org. Synth. **IV**, 576 (1963).

(д) *K. G. Rutherford, W Redmond*, Org. Snyth **V**, 133 (1973).
(е) *M M. Robison, B. L. Robison*, Org. Synth. **IV**, 947 (1963).
(ж) *R. Adams, W. Reifschneider, A. Ferretti*, Org. Synth **V**, 107 (1973).

7.13. (а) *C. L. Perrin, G. A. Skinner*, J. Am. Chem. Soc **93**, 3389 (1971)
(б) *R. A. Rossi, J. F. Bunnett*, J Am Chem. Soc. **94**, 683 (1972).
(в) *M. Jones, Jr., R. H. Levin*, J Am Chem. Soc **91**, 6411 (1969).

7.15. (а) *G H Cleland*, Org. Synth. **51**, 1 (1971).
(б) *G. Smolinsky*, J Am Chem Soc 82, 4717 (1960).
(в) *J T. Koo*, Org. Synth. **V**, 550 (1973)
(г) *A B. Galun, A Kalir*, Org Synth **48**, 27 (1968).

7.16 (а) *R E. Ireland, C. A. Lipinski, C. J. Kowalski, J. W. Tilley, D M. Walba*, J Am. Chem Soc **96**, 3333 (1974).
(б) *J. J Korst, J D Johnston, K Butler, E. J. Bianco, L. H Conover, R. B. Woodward*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 439 (1968).

ГЛАВА 8

8.1. (б) *E. Schmitz D Habisch, A Stark*, Angew Chem. Int. Ed Engl. **2**, 548 (1963).
(ж) *R. Breslow, H. W. Chang*, J. Am Chem Soc 83, 2367 (1961).
(з) *P. A. Bartlett, W. S Johnson*, J. Am Chem. Soc **95**, 7501 (1973).

8.3 *W. J. Baron, M. E. Hendrick, M. Jones, Jr.*, J. Am Chem Soc **95**, 6286 (1973).

8.4 *C D. Poulter, E. C. Friedrich, S. Winstein*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6892 (1969).

8.5. *D. M Lemal, E. H. Banitt*, Tetrahedron Lett., 245 (1964).

8.6 (а) *R. K. Hill, D. A. Cullison*, J Am. Chem Soc **95**, 2923 (1973).
(б) *R. Oda, Y. Ito, M Okano*, Tetrahedron Lett , 7 (1964).
(в) *R. A. Carboni, J. C. Kauer, J. E. Castle, H. E. Simmons*, J. Am. Chem. Soc **89**, 2618 (1967).
(г) *M. E Peek, C. W. Rees, R C Storr*, J. Chem Soc. Perkin Trans. I, 1260 (1974).
(д) *K. Biemann, G. Büchi, B. H Walker*, J Am Chem Soc. **79**, 5558 (1957).
(е) *J. A. Marshall, J. L. Belletire*, Tetrahedron Lett., 871 (1971)
(ж) *L. A. Paquette, R. W. Houser*, J. Am. Chem. Soc **91**, 3870 (1969).
(з) *D. C. Richardson, M. E. Hendrick, M. Jones, Jr.*, J. Am Chem. Soc. **93**, 3790 (1971)
(и) *J. C. Sheehan, U. Zoller*, J Org Chem. **39**, 3415 (1974).
(к) *J. E McMurry, A P Coppolino*, J. Org Chem 38, 2821 (1973).
(л) *L A. Paquette, R H. Meisinger, R E. Wingard, Jr*, J Am. Chem. Soc **95**, 2230 (1973).

8.7 *P O. Skell, R R Engel*, J. Am. Chem. Soc 88, 3749 (1966).

8.8. *P. L. Barili, G. Berti, B. Macchia, L. Monti*, J. Chem Soc. C, 1168 (1970).

8.9. *H. O. House, G. A. Frank*, J. Org. Chem. **30**, 2948 (1965).

8.10. *W. M. Jones, R. C. Joines, J. A. Myers, T. Mitsuhashi, K. E. Krajca, E, E. Waali, T. L. Davis, A. V. Turner*, J. Am. Chem. Soc. 95, 826 (1973); *G. G. Vander Stouw, A. R. Kraska, H. Schechter*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 1655 (1972); *P. Schissel, M. E. Kent, D J. McAdoo, E. Hedaya*, J Am Chem. Soc. **92**, 2147 (1970); *W. J. Baron, M Jones', Jr., P P Gaspar*, J Am Chem. Soc. 92, 4739 (1970); *E. Hedaya, M E. Kent*, J Am. Chem. Soc. **93**, 3283 (1971)

8.11. *D. M Lemal, K S Shim*, Tetrahedron Lett , 3231 (1964).

8.12. *G. Büchi, J D. White*, J. Am. Chem. Soc 86, 2884 (1964).

8.13. (а) *F. Fischer, D. E. Applequist*, J. Org Chem. **30**, 2089 (1965).
(б) *B Boyer, P. Dubreuil, G. Lamaty, J. P. Rogue, P. Geneste*, Tetrahedron Lett., 2919 (1974).
(в) *S. Winstein, J Sonnenberg*, J Am Chem Soc **83**, 3235 (1973).
(г) *B M Trost, R M. Cory, P. H. Scudder, H. B. Neubold*, J. Am Chem. Soc **95**, 7813 (1973).

8.14. (а) *E. J. Corey, J F Arnett, G N Widiger*, J Am. Chem. Soc. **97**, 430 (1975)
(б) *W. H. Staas, L. A Spurlock*, J. Org. Chem. **39**, 3822 (1974).
(в) *P. G. Gassman, T J. Atkins*, J Am Chem Soc. **94**, 7748 (1972).
(г) *J A. Marshall, J. A Ruth*, J. Org Chem. **39**, 1971 (1974).
(д) *K. P. Dastur*, J. Am. Chem. Soc **96**, 2605 (1974).

8.15. *J. Hoffman*, Org Synth **V**, 818 (1973).

8.16. (а) *E. Ciganek*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 2207 (1971).
(б) *M. Miyashita, A. Yoshikoshi*, J Am Chem. Soc. **96**, 1917 (1974).
(в) *N. J. Leonard, J C Coll*, J Am Chem. Soc **92**, 6685 (1970).
(г) *C. D. Gutsche, H. R. Zandstra*, J. Org. Chem. **39**, 324 (1974).
(д) *U. Biethan, U. v. Gizycki, H. Musso*, Tetrahedron Lett., 1477 (1965).
(е) *A C Cope, A S Mehta*, J. Am. Chem. Soc 86, 1268 (1964).
(ж) *E. J. Corey, Z Arnold, J. Hutton*, Tetrahedron Lett., 307 (1970).
(з) *E J. Corey, M. Ohno, R. B Mitra, P. A. Vatakencherry*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 478 (1964)
(и) *M. Ohno, N Naruse, J. Terasawa*, Org Snyth. **V**, 266 (1973).
(к) *B M. Jacobson*, J Am Chem Soc. **95**, 2579 (1971).

8.17. *E. W. Warnhoff, C. M Wong, W. T. Tai*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 514 (1968).

9.1 (*а*) *W. T. Smith, G. L. McLeod* Org. Synth. **IV**, 345 (1963) (СОП, 4, 172 (1953).
(*б*) *L. F. Fieser, J. Szmuszkovicz*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3352 (1948).
(*в*) *F. Freeman, K. W. Arledge*, J. Org. Chem. **37**, 2656 (1972).
(*г*) *E. J. Corey, R. S. Glass*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2600 (1967).
(*д*) *J. K. Crandall, L. C. Crawley*, Org. Synth. **53**, 17 (1973).
(*е*) *T. Uematsu, R. J. Suhadolnik*, J. Org. Chem. **33**, 726 (1968).

9.2. *C. S. Foote, R. W. Denny*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5162 (1971).

9.3. *B. Rickborn, S.-Y. Lwo*, J. Org. Chem. **30**, 2212 (1965).

9.4. (*а*) *J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 8613 (1972).
(*б*) *R. N. Murrington, K. J. Schmalzl*, J. Org. Chem. **37**, 2877 (1972).
(*в*) *T. G. Clarke, N. A. Hampson, L. B. Lee, J. R. Morley, B. Scanlon*, Tetrahedron Lett., 5685 (1968).
(*г*) *K. B. Sharpless, R. F. Lauer*, J. Org. Chem. **39**, 429 (1974), J. Am. Chem. Soc. **95**, 2697 (1973).
(*д*) *J. W. Burnham, W. P. Duncan, E. J. Eisenbraun, G. W. Keen, M. C. Hamming*, J. Org. Chem. **39**, 1416 (1974).

9.5 (*а*) *A. McKillop, J. D. Hunt, F. Kienzle, E. Bigham, E. C. Taylor*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3635 (1973).
(*б*) *A. McKillop, B. P. Swann, E. C. Taylor*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3340 (1973).
(*в*) *J. E. Byrd, J. Halpern*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2586 (1973).

9.6 (*а*) *H. C. Brown, J. H. Kawakami, S. Ikegami* J. Am. Chem. Soc. **92**, 6914 (1970).
(*б*) *T. Sakan, K. Abe*, Tetrahedron Lett., 2471 (1968).
(*в*) *K. J. Clark, G. J. Fray, R. H. Jaeger, R. Robinson*, Tetrahedron **6**, 217 (1959).
(*г*) *C. S. Foote*, Acc. Chem. Res. **1**, 104 (1968).
(*д*) *S. Moon, H. Bohm*, J. Org. Chem. **37**, 4338 (1972).
(*е*) *W. G. Dauben, D. A. Cox*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2130 (1963).

9.7 (*а*) *R. B. Miller, R. D. Nash*, J. Org. Chem. **38**, 4424 (1973).
(*б*) *R. Grewe, I. Hinrichs*, Chem. Ber. **97**, 443 (1964).
(*в*) *W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata, T. Okumura*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5046 (1967).
(*г*) *W. G. Dauben, M. Lorber, D. S. Fullerton*, J. Org. Chem. **34**, 3587 (1969).
(*д*) *E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, P. F. Aldrich*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5006 (1958).

9.8. *F. L. Ebel, S. H. Schroeter, T. J. Brett, F. J. Biros, J.-C. Richer*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 3327 (1966).

9.9. (*а*) *J. G. Bordwell, A. C. Knipe*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 3416 (1971).
(*б*) *C. S. Foote, S. Mazur, P. A. Burns, D. Lerdal*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 586 (1973).
(*в*) *J. P. Marino, K. E. Pfitzner, R. A. Olofson* Tetrahedron **27**, 4181 (1971).
(*г*) *H. Hart, L. R. Lerner*, J. Org. Chem. **32**, 2669 (1967).
(*д*) *W. H. Dennis, Jr., L. A. Hull, D. H. Rosenblatt*, J. Org. Chem. **32**, 3783 (1967).

9.10 *E. J. Corey, N. W. Gilman, B. F. Ganem*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5616 (1968).

9.11 *W. S. Trahanovsky, J. R. Gilmore, P. C. Heaton* J. Org. Chem. **38**, 1687 (1973).

9.12 (*а*) *J. A. Marshall, R. A. Ruden*, J. Org. Chem. **36**, 594 (1971).
(*б*) *J. A. Marshall, G. M. Cohen*, J. Org. Chem. **36**, 877, (1971).
(*в*) *A. C. Cope, S. Moon, C. H. Park*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 4843 (1962).
(*г*) *L. A. Paquette, J. H. Barrett*, Org. Synth. **V**, 467 (1973).
(*д*) *J. V. Paukstelis, B. W. Macharia*, J. Org. Chem. **38**, 646 (1973).

9.13. (*а*) *W. S. Johnson, T. Li, C. A. Harbert, W. R. Bartlett, T. R. Herrin, B. Staskun, D. H. Rich* J. Am. Chem. Soc. **92**, 4461 (1970); *W. S. Johnson, M. F. Semmelhack, M. U. S. Sultanbawa, L. A. Dolak*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2994 (1968)).
(*б*) *E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5618 (1968).
(*в*) *D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, Z. S. Zelawski, N. L. Wendler*, Chem. Commun. 1258 (1970).
(*г*) *J. F. Bagli, T. Bogri, R. Deghenghi*, Tetrahedron Lett., 465 (1966).
(*д*) *D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, Z. S. Zewlawski, N. L. Wendler*, Chem. Commun., 1258 (1970).
(*е*) *D. P. Strike, H. Smith* Tetrahedron Lett. 4393 (1970).
(*ж*) *E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 3245 (1968).

9.14 *L. M. Stephenson, D. E. McClure, P. Sysak*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7888 (1973).

9.15. *N. M. Hasty, D. R. Kearns*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3380 (1973).

9.16. *K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6137 (1973).

9.17. *D. P. Higley, R. W. Murray*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3330 (1974).

9.18 *R. Criegee, P. Günther*, Chem. Ber. **96**, 1564 (1963).

9.19. *A. P. Schaap, G. R. Faler*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3381 (1973).

9.20 *J. D. Albright, L. Goldman*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 2416 (1967).

9.21. *A. J. Whitworth, R. Ayoub, Y. Rousseau, S. Filszár*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 7128 (1969).

9.22. *W. P. Keaveney, M. G. Berger, J. J. Pappas*, J. Org. Chem. **32**, 1537 (1967).

9.23 *K. Gollnick, G. Schade*, Tetrahedron Lett., 2335 (1966)
9.24. *W. V. McConnell, W. H. Moore*, J. Org. Chem. **28**, 822 (1963)
9.25 *E. E. Royals, J. C. Leffingwell*, J. Org. Chem. **31**, 1937 (1966).
9.26. *M. Doyle, R. J. Swedo, J. Rocek*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 8352 (1973)

ГЛАВА 10

10.1. (*а*) *D. M. Simonović, A. S. Rao, S. C. Bhattacharyya*, Tetrahedron **19**, 1061 (1963).
(*б*) *R. E. Ireland, L. N. Mander*, J. Org. Chem. **32**, 689 (1967).
(*в*) *G. Büchi, W. D. MacLeod, Jr., J. Padilla O.*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4438 (1964).
(*г*) *P. Doyle, I. R. Maclean, W. Parker, R. A. Raphael*, Proc. Chem. Soc., 239 (1963).
(*д*) *J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 2983 (1962).
(*е*) *E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, P. A. Vatakencherry*, J. Am. Chem. Soc. **86**, 478 (1964)

10.2. (*а*) *A. B. Smith, III, W. C. Agosta*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3289 (1974).
(*б*) *R. S. Cooke, U. H. Andrews*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 2974 (1974).
(*в*) *L. A. Hulshof, H. Wynberg*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 2191 (1974).
(*г*) *J. P. Marino, T. Kaneko*, J. Org. Chem. **39**, 3175 (1974).

10.3. (*а*) *T. Hylton, V. Boekelheide*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6987 (1968).
(*б*) *B. W. Erickson*, Org. Synth **53**, 189 (1973)
(*в*) *H. Paulsen, V. Sinnwell, P. Stadler*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **11**, 149 (1972).
(*г*) *S. Torii, K. Uneyama, M. Isihara*, J. Org. Chem. **39**, 3645 (1974).
(*д*) *R. Noyori, S. Makino, T. Okita, Y. Hayakawa*, J. Org. Chem. **40**, 806 (1975).

10.4 (*а*) *R. B. Miller, E. S. Behare*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 8102 (1974).
(*б*) *S. Iwaki, S. Marumo, T. Saito, M. Yamada, K. Katagiri*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7842 (1974)
(*в*) *G. Büchi, W. Hofheinz, U. V. Paukstelis*, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6473 (1969).
(*г*) *M. Brown*, J. Org. Chem. **33**, 162 (1968)

10.5. *A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff*, Helv. Chim. Acta, **50**, 708 (1967)

10.6. (*а*) *J. M. Harless, S. A. Monti*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 4714 (1974).
(*б*) *P. E. Eaton, G. H. Temme, III*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7508 (1973).
(*в*) *D. M. Lemal, J. P. Lokensgard*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5934 (1966)
(*г*) *W. von E. Doering, B. M. Ferrier, E. T. Fossel, J. H. Hartenstein, M. Jones, Jr., G. Klumpp, R. M. Rubin, M. Saunders*, Tetrahedron **23**, 3943 (1967).
(*д*) *E. Vogel, W. Klug, A. Breuer*, Org. Snyth **54**, 11 (1974).
(*е*) *L. A. Paquette, J. S. Ward*, J. Org. Chem. **37**, 3569 (1972).

10.7. (*а*) *J. A. Marshall, A. E. Greene*, J. Org. Chem. **36**, 2035 (1971).
(*б*) *P. S. Wharton, C.-E. Sundin, D. W. Johnson, H. C. Kluender*, J. Org. Chem. **37**, 34 (1972)
(*в*) *E. J. Corey, B. W. Erickson, R. Noyori*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 1724 (1971).
(*г*) *R. E. Ireland, J. A. Marshall*, J. Org. Chem. **27**, 1615 (1962)
(*д*) *W. S. Johnson, L. Brocksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T. Li, D. J. Faulkner*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4463 (1970).
(*е*) *L. Birladeanu, T. Hanafusa, S. Winstein*, J. Am. Chem. Soc. **88**, 2315 (1966); *T. Hanafusa, L. Birladeanu, S. Winstein*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 3510 (1965).

10.8 (*а*) *E. H. White, F. McCapra, G. F. Field*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 337 (1963).
(*б*) *E. J. Corey, S. Nozoe*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3527 (1963).
(*в*) *R. Howe, F. J. McQuillin*, J. Chem. Soc., 2423 (1955)
(*г*) *J. R. Dyer, W. E. McGonigal, K. C. Rice*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 654 (1965).

10.9. (*а*) *Z. G. Hajos, D. R. Parrish*, J. Org. Chem. **39**, 1615 (1974).
(*б*) *L. Hub, H. S. Mosher*, J. Org. Chem. **35**, 3691 (1970)
(*в*) *S. Muszerowicz, A. Wroblewski, H. Krawczyk*, Tetrahedron Lett., 437 (1975).

10.10 (*а*) *S. Ohki, T. Nagasaka*, Chem. Pharm. Bull. **13**, 545 (1967)
(*б*) *A. Guyer, A. Bieler, E. Pedrazzetti*, Helv. Chim. Acta **39**, 423 (1956).
(*в*) *S. F. Thames, H. C. Odom, Jr.*, J. Heterocycl. Chem. **3**, 490 (1966)
(*г*) *H. C. Beyerman, G. J. Heiszwolf*, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **84**, 203 (1965).
(*д*) *S. W. Pelletier, R. L. Chappell, S. Prabhakar*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2889 (1968); *S. W. Pelletier, S. Prabhakar*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5318 (1968).
(*е*) *P. Doyle, I. R. MacLean, W. Parker, R. A. Raphael*, Proc. Chem. Soc., 239 (1963)
(*ж*) *M. Kato, H. Kosugi, A. Yoshikoshi* Chem. Commun., 185 (1970).

10.11. *A. I. Meyers, E. W. Collington*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6676 (1970).

10.12. (*а*) *I. Fleming*, Selected Organic Syntheses, Wiley, London, 1973, p. 3—6; *J. E. McMurry, J. Melton*, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5309 (1971).
(*б*) *R. M. Coates, J. E. Shaw*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 5657 (1970).
(*в*) *W. S. Johnson, T. J. Brocksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T. Li, D. J. Faulkner*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4463 (1970); *E. E. van Tamelen, J. P. McCormick*, J. Am. Chem. Soc. **92**, 737 (1970); *S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, J. D. Cut-*

ting, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5254 (1974); *K. Imai, S. Marumo, K. Mori*, J Am. Chem. Soc. **96**, 5925 (1974); *D. J Faulkner, M. R. Petersen*, J. Am Chem. Soc. **95**, 553 (1973), *J. A. Findlay, W. D. MacKay* Chem. Commun., 733 (1969); *H Schulz, I. Sprung*, Angew. Chem Int Ed Engl. 8, 271 (1969); *K Mori, B Stalla-Bourdillon, M. Ohki, M Matsui, W. S Bowers*, Tetrahedron **25**, 1667 (1969), *W. S Johnson, T. Li, D. J. Faulkner, S. F Campbell*, J. Am Chem. Soc. **90**, 6225 (1968); *R. Zurflüh, E N. Wall, J. B. Siddall, A. Edwards*, J Am. Chem. Soc. **90**, 6224 (1968), *E. J. Corey, J. A Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S A. Roman, B. W Erickson*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5618 (1968); *E J. Corey, H. Yamamoto, D. K Herron, K. Achiwa*, J. Am Chem. Soc. **92**, 6635 (1970), *K. H. Dahm, B M Trost, H Röller*, J Am. Chem. Soc. **89**, 5292 (1967); *P. Loew, W. S. Johnson*, J. Am Chem Soc. **93**, 3765 (1971).

(*г*) *J. H. Babler, D. O Olsen, W H Arnold*, J Org Chem **39**, 1656 (1974); *R. J. Crawford, W. F. Erman, C D. Broaddus*, J. Am. Chem. Soc. **94**, 4298 (1972).

(*д*) *E. J. Corey, R D. Balanson*, J. Am Chem. Soc. **96**, 6516 (1974).

(*е*) *J. L. Herrmann, M. H. Berger, R. H Schlessinger*, J. Am. Chem Soc. **95**, 7923 (1973).

(*ж*) *R. F. Romanet, R H. Schlessinger*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 3701 (1974); *R. A LeMahieu, M. Carson, R W Kierstead*, J. Org. Chem. **33**, 3660 (1968); *G. Bücht, D Minster, J. C. F. Young*, J Am Chem. Soc. **93**, 4319 (1971).

(*з*) *E. J. Corey, M Ohno, R. B. Mitra, P. A. Vatakencherry*, J Am Chem. Soc. **86**, 478 (1964).

10.13. (*а*) *H M. Walborsky, T. Sugita, M Ohno, T. Inouye*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 5255 (1960).

(*б*) *H. M. Walborsky, L. Barash, T. C. Davis*, J. Org Chem **26**, 4778 (1961); Tetrahedron **19**, 2333 (1963)

(*в*) *W. S. Johnson, C. A. Harbert, R. D. Stipanovic*, J Am. Chem. Soc **90**, 5279 (1968).

(*г*) *M. Mousseron, M. Mousseron, J Neyrolles, Y. Beziat*, Bull. Soc Chim Fr., 1483 (1963); *Y. Beziat, M. Mousseron-Canet*, Bull. Soc. Chim. Fr., 1187 (1968).

ГЛАВА 11

11.4. *B. W. Erickson, R B Merrifield*, J Am. Chem Soc. **95**, 3757 (1973).

11.8. (*а*) *P. Sieber, B Iselin*, Helv. Chim. Acta **51**, 614 (1968).

(*б*) *M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, H G. Khorana*, J. Am Chem. Soc. **84**, 430 (1962).

(*в*) *P. G Pietta, P. Cavallo, G R. Marshall*, J Org Chem. **36**, 3966 (1971).

11.10. *S.-S. Wang, R B. Merrifield*, J Am. Chem. Soc. **91**, 6488 (1969), *S.-S. Wang*, J. Am Chem Soc. **95**, 1328 (1973).

11.11. *B F. Gisin, R. B. Merrifield*, J. Am. Chem Soc. **94**, 3102 (1972).

11.13. *S. A. Narang, O S. Bhanot, J. Goodchild, R. H Wightman, S. K. Dheer*, J. Am. Chem Soc. **94**, 6183 (1972).

11.14. *E. Ohtsuka, M Ubasawa, M. Ikehara*, J. Am. Chem. Soc **92**, 5507 (1970).

11.15. *J. D. Glass, I L. Schwartz, R. Walter*, J. Am Chem. Soc. **94**, 6209 (1972).

11.16. *H. K. Hall, Jr., M J Steuk*, J Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. **11**, 1035 (1973); *H. K. Hall, Jr., L. J, Carr, R. Kellman, F. De Blauwe*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7265 (1974).

11.17. (*а*) *T. Saegusa, Y. Kimura, K. Sano, S. Kobayashi*, Macromolecules **7**, 546 (1974).

(*б*) *P. M. Hergenrother*, Macromolecules, **7**, 575 (1974).

(*в*) *K. Teranishi, M. Iida, T. Araki, S. Yamashita, H. Tani*, Macromolecules 7, 421 (1974).

(*г*) *J. K Stille, G K. Noren*, Macromolecules **5**, 49 (1972).

11.18. *K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt*, J. Am. Chem. Soc. **87**, 5661 (1965).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Систематические названия соединений даны в инвертированной форме по типу, применяемому в указателях Chemical Abstracts

Адамантанол-2
2-трет-бутил- 161
Адамантанон-2 161
адамантилиден- 354
Аденин 420, 421
Аденозин 425
Адипиновая кислота, диэтиловый диэфир 50, 70
Адренокортикотропин 419
Азиридин, 2,3-диметил- 208
Азометин-илиды 191
Азометины 25
Акриловая кислота
α-метил-, эфир 404, 409
нитрил 29, 404, 407, 409
α хлор-, нитрил 367
эфиры 373
метиловый 29, 190, 193, 221
этиловый 193
Акролеин 30, 161, 190
α-бром- 222
Активирующие группы 416—418
Алкены, получение, через илиды 55—59
Алкилирование
борпроизводных 101—103
енолятов 15 с.
по С-атому 15 мл., 21 сл
по О-атому 21 сл., 356, 365, 415, 416, 428
Фриделя — Крафтса 232—234
Аллен 104, 105
Аллилбромид 168
1,1-диметил- 105
1-фенил- 105
Аллил-катион
Аллиллитий 151
Аллиловый спирт 78
Аллилхлорид 155
Аллильная перегруппировка 167
π-Аллильные комплексы
Альдегиды, получение
из карбоксипроизводных 121, 122
— нитросоединений 25
— олефинов 316, 327, 328
Альдегиды, получение
— спиртов 308—311, 313
конденсацией 38 сл.
через борпроизводные 101
— имиды 58
— магнийпроизводные 156, 157
— эпоксиды 62, 63
Альдоли 38 сл.
Альдольная конденсация 38 сл.
Алюминийорганические соединения 176
Алюмогидриды 109, 110, 119 сл., 320, 321, 363
Амиды, получение, оксимеркурированием 85
Амины, получение
из амидов 120, 288, 289
— карбонильных соединений 123
— спиртов 362
через борпроизводные 98, 99
— магнийпроизводные 158
Анизол 138
4 иод-2-метокси- 231
2 метокси- 231
3-нитро-5-диано 246
2,4,6-тринитро- 260
Анилин 241, 244
N-ацетил- 237
2-бром- 244, 245
2 бром-4-метил 244
3,5-ди *трет-бутил*- 289
N,N-диметил- 229, 239
2,6-динитро- 244
2-метил- 245
4 нитро- 245
2,6-динитро- 244
2-хлор- 244
Анионная полимеризация 407, 408
Антрацен 189, 249, 254, 255
9,10-дифенил-, пероксид 339
Арилдиазония соли 241—245, 252
Аромандрен 397
Арндта-Эйстерта метод 281
Асимметрические синтезы 370 сл.

Атактические полимеры 408
Ацетальдегид 70
α-фенил- 164
Ацетилацетон см Пентандион-2,4
Ацетилен 106, 150
дифенил- 227
дициано- 189, 191
Ацетилендикарбоновая кислота, диметиловый диэфир 189, 190, 194, 224
Ацетильная защита 359, 422, 428
трифтор- 363, 413
трихлор- 363
Ацетон
восстановление 133, 135
енолят 253
конденсации 39, 40, 48, 52
pK 10
Ацетон (производные)
1-бром- 103
1-нитро- 10
1-фенил- 34, 45, 252, 253
1-циклопропил- 201
Ацетоуксусная кислота
эфир метиловый *18*
— этиловый 9—11, 15, 47, 51
Ацетоуксусный эфир см. Ацетоуксусная кислота, этиловый эфир
Ацетофенон 198
галогенирование 93
восстановление 146
конденсации 48, 63
окисление 335
синтез 106
Ацетофенон (производные)
α-бром- 103
4-иод- 171
4-диметиламино- 246
α,α-дифенил- 22
α-фенил- 331, 332
4-фтор- 246
4-циано- 146
Ацилирование
по С атому 49 сл
по N-атому 414, 415, 428
по О-атому 358—360, 422, 426—428
Фриделя — Крафтса 232, 235—237
Ацилоиновая конденсация 135

Байера-Виллигера окисление 333, 334
Бекмана перегруппировка 285, 286
Белки 413 сл
Бензальдегид
конденсации 40, 44, 47, 56, 60, 63, 66, 70, 161
металлирование 261
циклоприсоединение 201
Бензальдегид (производные)
3-гидрокси- 244
4-гидрокси-3-метокси- 136
4-диметиламино- 47, 56
2-метил- 223
4-метил- 239
3-нитро- 47
4-нитро- 60
2,4,6-триметил- 239
3-хлор- 66, 244
Бензидин 245
3,3-диметил- 244
Бензил- 227
Бензиллитий 155
Бензилнатрий 153
Бензилоксикарбонильная защита 76, 361, 414, 419
2,4-дихлор- 351
Бензильная защита 358
Бензин см Дегидробензол
Бензоильная защита 359, 422, 428
Бензоин 332
дезокси- 331, 332
Бензойная кислота 229, 251, 261
2-амино- 248, 250
3-амино-2,4,6-трибром- 244
3,5-ди-*трет*-бутил- 289
2-иод-, эфир 171, 251
2,4,6-трибром- 244
2-хлор- 342
этиловый эфир 50
Бензол
алкилирование 232, 234, 238
ацилирование 235, 236
галогенирование 230
металлирование 240
реакции Дильса — Альдера 191
— с диазосоединениями 275, 276
хлорметилирование 237
Бензол (производные)
амино- см. Анилин
бром- 236, 250, 253, 254
1-бром-2-иод- 244
1-бром-2-нитро- 171
1-бром-4-нитро- 246
1-бром-3-трихлорметил- 132
1-бром-2-фтор- 245, 249, 250
1-бром-2-хлор- 244
1-бром-4-циано- 169
трет-бутокси- 250
гексафенил- 227
гидрокси- см. Фенол
1,3-дибутил- 170
дилитий 151, 154
диметил- см Ксилолы
1,4-динитро- 245
1,3-динитро-4-хлор- 246
1,3-динитро-5-циано- 246

Бензол (производные)
1,3-дихлор- 170
изопропил- см. Кумол
изоциано- 261
иод- 167
1-иод-3,5-дитрифторметил- 171
1-иод-4-нитро- 246
1-иод 2,3,5,6 тетраметил- 231
магнийбромид- 149, 150
метил- см. Толуол
1-метил-4-(пропил-2)- см *п* Цимол
метокси- см. Анизол
натрий- 153, 154
нитро- 232
1-нитро 4-фтор- 246
1-нитро-2- хлор- 171, 246
1-нитро-4-хлор- 246
пропил-2- см. Кумол
1,2,4,5-тетраметил- 261
2,4,6-трибром- 244
триметил- см. Мезитилен
1,3,5-тринитро- 260
трифторметил- 132
фтор- 231
1-фтор-2-хлор- 231
1-фтор-3-хлор- 231
хлор- 134, 154, 238, 247
Бензофенон 40, 56, 67, 70, 198, 201
гидразон 136
2-метил- 182
Бензохинон 189, 314
Бифенил 251—253
2-амино- 245
4-бром- 253
4,4′-диамино- см Бензидин
3,3′-диметил- 244
4,4′-диметил- 170
2,2′-динитро- 171
4,4′-дифтор- 245
4,4′-дициано- 169
2-иод- 171
3-нитро- 253
2-нитро-3′,5′-дитрифторметил 171
октафенил- 222
трифторметил- 253
4-хлор- 253
Бифенилен 259
Бициклобутан, триметил- 182
Бицикло[3.1.0]гексен-2 81
Бицикло[2 2 1]гептадиенон-7 208, 209
Бицикло[2 2 1]гептанон-2 124, 125
1,7,7-триметил- 125
Бицикло[2 2.1]гептен-2 он 7 209
Бицикло[2 2 2]октен 2 372
Бицикло[2 1 0]пентен-2 221
Блок-полимеризация 404, 412
Борабицикло[3.3 1]нонан 96, 101
Борогидриды 94 сл, 108, 109, 116, 119, 122 сл., 242, 320, 321, 363, 372 сл.
Борорганические соединения 176
Брадикинин 419
Буво Блана восстановление 134
α-Бурбонен 398
Бутадиен 1,2, 1 фенил- 117
Бутадиен 1,3
галогенирование 90
полимеризация 407, 452
циклоприсоединение 186, 188, 190
Бутадиен 1,3 (производные)
2 *трет*-бутил- 188
2,3 ди *трет*-бутил- 188
2,3-диметил- 188, 190
1,4 дифенил- 169
2 метил см Изопрен
2 метил 3 метокси- 203, 225
1-фенил- 117
Бутан
1 бром-154
1,2 дибром-2,3-диметил- 260
2,3 дибром-2,3-диметил- 260
литий- 152, 154
2-метил- 280
натрий- 153
Бутаналь 45, 46, 48, 70
2-фенил- 361
Бутандиол-2,3, 2,3 диметил- 291
Бутандион-1,3, 1-фенил 10
Бутандион-2,3 198, 223, 329
Бутановая кислота, 3-метил см. Изовалериановая кислота
Бутанол-1
3 3 диметил- 85
4 фенил- 234
Бутанол-2 98
1 бром-2,3,3-триметил- 89
3,3-диметил- 85
Бутанон-2 34, 44, 47
3,3-диметил- 291, 338
4-диметиламино- 42
3 метил- 28, 40
1 фенил- 11
4 циклопентил- 101
Бутен-1
галогенирование 86, 108
гидроборирование 95
оксимеркурирование 84
Бутен 1 (производные)
2 3 диметил- 101, 273, 323, 372
3 3 диметил- 80, 83, 85, 406
1,2 дихлор- 108
3 магнийбромид- 162
4 магнийбромид- 162
2-метил- 55, 96, 266, 372
2,3,3 триметил- 89
1 фенил 3 хлор- 117

генирование 86
оборирование 372
огалогенирование 80, 81
Ионизация 303
имеркурирование 83, 84
ция с диазосоединениями 273
2 (производные)
диметил- 87, 341
гнийбромид- 162
-2-аль 224
-1-он-3 399
дроборирование 101
нденсации 34, 41, 42
иклоприсоединение 70, 190
лвиниловый эфир 193
Бутильная защита 358, 415, 416
ин 1 108
ин-2, гексафтор- 189, 191
-Бутоксикарбонильная защита 415, 419, 431

ериановая кислота, эфир 50
лилпролин 452
льсмейера-Хаака реакция 238
нилацетат 404, 409
ниллитий 151
нилметиловый эфир 366
нилметилсульфон 189
инилхлорид 404, 409
инилэтиловый эфир 357
итамин B_{12} 392
Виттига реакция 54 сл.
Внедрения реакции 255—257
Вольфа Кижнера реакция 137
Вольфа перегруппировка 281, 282
Восстановление
алюмогидридами 109, 110, 119 сл., 320, 321, 363
борогидридами 94 сл., 108, 109, 116, 119, 122 сл., 242, 320, 321, 363, 372 сл.
водородом 72 сл., 107
карбонильных соединений 119 сл.
растворяющимися металлами 133 сл.
Вюрца реакция 154

Галогенирование
алкинов 108
ароматических соединений 230—232
кетонов 92, 93
олефинов 79 сл., 86 сл., 266
Галогенпроизводные, получение
из алкенов 164
— алкинов 108
— ароматических соединений 230—232
Галогенпроизводные, получение
из карбоновых кислот 330
— олефинов 79 сл., 86 сл., 104, 105 266
через борпроизводные 99
— диазосоединения 242, 243
— магнийпроизводные 164
Гексадиен 1,3, 5,5-диметил- 187
Гексадиен-1,5 206
Гексадиен-2,4 186, 209
2,5-диметил- 353
Гексаналь 164
4 метил- 101
2 этил- 164
Гексановая кислота см. Капроновая кислота
Гексанол-1 96
Гексанол-2 85, 96
Гексанон 2 106
4-метил- 101
Гексен-1
галогенирование 106, 116, 118
гидратация 106
гидрирование 115
гидроборирование 96
оксимеркурирование 85
Гексен-2 115
Гексен-3 106, 372
2,2,5,5-тетраметил- 88
3-циано- 110
Гексин-1 106, 108
Гексин-3 106, 110
Гельминтоспораль 399
Гептадиен-2,5 223
Гептан 276
Гептаналь 310
Гептанол-1 310
Гептанол-4, 4-(бутил-2) 3,5-диметил 100
Гептанон-2 133
Гептафульвален 304
Гептен 193
Гидразидная защита 418
Гидратация 82, 83
Гидрирование 72 сл., 107
гомогенное 77
Гидроборирование 94 сл., 108, 109, 116, 119 сл., 242, 320, 321, 363, 372 сл.
Гидрогалогенирование 79—82, 104
Гидрогенолиз 74
Гидроксиметиленпроизводные 53
Гильберта-Джонсона метод 423
Гистидин 432
Глицерин 413
Глутаровая кислота, 2,3 дифенил-, эфир 34
Гофмана перегруппировка 288
Гриньяра реактивы 149 сл., 170, 371, 407
Гуанин 420, 421
Гуанозин 425

Дарзана реакция 62
ДДТ 238
Дегидробензол 247—250, 261
Дезоксибензоин 331, 332
Дезоксирибоза 420
Декалин 342
Декалиндиол-2,3, 2,3-диметил- 319
Декалиндиол-9,10 329
Декалон 13, 303, 304, 332
Декан, 1-иод- 128
Джонса реактив 309
Диазирины 268, 269
Диазометан 267, 275, 276, 365
Диазосоединения 103, 267—269, 271, 273—275
Диазоуксусная кислота, эфир 103
Диенофилы 189
Диимид 78
Дикмана конденсация 51
Дильса-Альдера реакция 186 сл., 373, 374
Диметилмагний 161
Диметилоксосульфония метилид 59—61
Диметилсульфоксид 53
Диметилсульфон 54
Диметилсульфония метилид 59—61
Диметилформамид 19, 20
Диоксетаны 338
1,3-Диоксоланы 363, 364
Диполярофилы 191
Диспалур 397
1,3-Дитианы 366
Дифенилфосфорилазид 418
Дициклогексилкарбодиимид 359, 417, 419, 426
Дициклогексилкетон 100
ДНК 420, 421

Енамины 26 сл.
Еноляты 9 сл., 49 сл.

Железоорганические соединения 174—176
«Живучесть» полимеров 408, 412

Замещение
ароматическое 228 сл.
нуклеофильное 241 сл.
радикальное 251—255
электрофильное 92—94, 228 сл.
Зандмейера реакция 243
Защитные группы (Защиты) 356 сл., 422 сл.
Золотоорганические соединения 176

Изобутен (Изобутилен) см. Пропен, 2-метил-
Изовалериановая кислота, эфир 50
Изоксазолы 417, 419
Изомасляная кислота 41
эфир 66
Изомасляный альдегид см. Пропаналь, 2-метил-
Изопрен 89, 409
3-метокси- 203, 225
Изопропилиденовая защита 358, 359
Изотактические полимеры 410
Изотелекин 396
Имидазолидная защита 359
Имины 25
Инданон, 2,2,3,3-тетраметил- 260
Инициирование 403
Инсулин 414, 419
Иодоформа реакция 150

Кадмийорганические соединения 162
Каниццаро реакция 130
Капролактам 411
Капроновая кислота, эфир 24, 52
Карбазол 280
Карбанионы 9
Карбен 265, 275
дибром- 265, 266
диметокси- 266
дифтор- 265
дихлор- 265, 266, 270, 271
карбэтокси- 276
фенил- 278
хлор- 270
Карбениевые ионы 264
Карбеноиды 264, 269
Карбены 264 сл.
Карбобензокси-защита 76, 361, 414, 419
2,4-дихлор- 351
Карбониевые ионы 264
Карбонилирование борпроизводных 100, 101
Карбоновые кислоты, получение
из карбонильных соединений 333, 336
— олефинов 328
— спиртов 308
— углеводородов 342
через алюмопроизводные 109
— магнийпроизводные 157, 158
Кариофиллен 385, 386
Катионная полимеризация 404—406, 410
Кетены 195—197, 367
Кетоны, получение
алкилированием 15—18, 27—30
из алкинов 106
— олефинов 316, 323, 327
— спиртов 308—314
конденсацией 40 сл.
через борпроизводные 100, 101, 109

Кетоны получение
через диазопроизводные 292–294
— кадмийпроизводные 162
— литийпроизводные 161, 366
— магнийпроизводные 158
— медьпроизводные 166
Кинетический контроль 11, 13
Клемменсена восстановление 136
Кляйзена перегруппировка 202–206
Кляйзена Шмидта конденсация 43
Кневенагеля конденсация 45—47
Конденсирующие агенты 417, 419, 426—428
Конессин 68
Координационная полимеризация 402, 408, 410
Коричная кислота
α-бензил-, нитрил 182
4-нитро- 78
Коричный альдегид 311
Коупа перегруппировка 206, 207
Крама правило 371
Кротоновая кислота, эфиры 159, 193
1,2-Ксилол, бром- 231
1,3-Ксилол 241
1,4-Ксилол 229, 233, 236
иод- 232
нитро- 229
Кумол 152, 232
Курциуса перегруппировка 286
Кучерова реакция 106

Ланостерин (Ланостерол) 296
Лизин 49, 418, 431
Лимонен 355, 380
Линдлара катализатор 107
Линейные синтезы 376
Литийорганические соединения 151—155, 161, 162, 181, 270, 271, 366, 407

Магнийорганические соединения 149 сл., 170, 371, 407
Макромолекул синтезы 402 сл.
Малеиновая кислота 86
диэфир 193
Малеиновый ангидрид 187—189, 209, 223, 413
Малоновая кислота 46, 47
бензоил-, диэфир 51, 52
бутил-, диэфир 19
диэтиловый диэфир
алкилирование 15, 16, 29
анион 9
конденсации 47, 51, 52
pK 10
Малоновый эфир см. Малоновая кислота, диэтиловый диэфир
Манниха реакция 47–49
Марганецорганические соединения 175
Марковникова правило 79
Масляная кислота
2-бром-, эфир 63
2-метил- 182
4-фенил- 237
эфир 34, 50
Масляный альдегид см. Бутаналь
Медьорганические соединения 160, 165 сл.
Меервейна ацилирование 25
Меервейна-Поннндорфа-Верлея реакция 130, 370
Мезитилен 239
Мезитилсульфонилхлорид 426
Мейзенгеймера комплексы 245
Ментол 399
Меррифилда метод 418—420, 432
Метакриловая кислота, эфир 404, 409
Металлирование электрофильное 240, 241
Металлорганические соединения 149 сл., 240, 241
с π связями 173—177
Металлы растворяющиеся, как восстановители 133 сл.
Метан
трет-бутилфенил-
диазо- 267, 275, 276, 365
диазодифенил- 302
диазодициано- 275
диазо(толил)- 304
диазо(циклопентен-3-ил)- 304
динитро- 10
ди(фенил)циано- 15
дицианo- 10
литий- 161
литийтрифенил- 12
магнийбромид- 149, 161
нитро- 10, 45, 47
трифенил- 10
трифенилхлор- 358
фенилциано- 25, 229
хлорциано- 103, 122
циано- 10
Метанол
фенил- 311
циклопропил- 311
Метансульфонилхлорид 426
Метилвинилкетон см. Бутен-1-он-3
Метилен см. Карбен
Метилмагнийбромид 149, 161
Метилпропен-2 иловый эфир 357
Михаэля реакция 30, 34, 47, 48
Муравьиная кислота, эфир 52

Найлон 409, 411, 43
Натрийорганические соединения 153, 154, 407

Нафталин 134, 189, 239, 254
2-ацетил-6-метокси- 237
1-бром- 128
2 бром- 251
декагидро- см. Декалин
2,3-диметил- 342
1-литий-8-метокси- 152
2-литий-1-метокси- 152
1-метокси- 152
2 метокси- 237
натрий- 407
октагидро см. Окталин
сульфо- 254
тетрагидро- см Тетралин
1,2,3,4-тетраметил- 189
1-хлорметил- 239
2 цианo- 251
2 этокси- 134, 239
Нафталин-2,3-дикарбоновая кислота 342
Нафтилизоцианатная защита 428
Нафтол-1 134
Нафтол-2 23
Неопентиловый спирт 306
Никельорганические соединения 168 170, 175
Нитреноиды 264
Нитрены 264, 279, 280
Нитрил-имиды 191
Нитрил-оксиды 191
Нитрилы, получение, алкилированием 15, 16, 25
Нитрование ароматических соединений 228 сл
Нитроновые кислоты 25
Нитроны 181
Нонанон 2 13
Нонанон-5 100
Норборнан 168
2 гидроксиметил 100
2,2-диметил 3 метилен- 97
магнийбромид 153
2 метилен 85
Норборнен
гидроборирование 97, 372
гидрогалогенирование 81
окисление 315, 317, 340
циклоприсоединение 193, 194 201, 273
Норборнен (производные), 2,3 диметил-73
Нуклеозиды 420—425
Нуклеотиды 426—428
Нуклеофильное замещение 241 сл
Нуклеофилы
амбидентные 21
углеродные 9 сл.

Обрыв цепи 403
Озонолиз 312, 325—328, 354
Окисление 308 сл.
с использованием гипогалитов 336
— кислорода 334, 335, 339, 340, 351, 353, 354
— — озона 312, 325—328, 354
— — периодатов 324, 328, 329
— — пероксидов 316 сл., 331, 333—335
— — производных
Ag 333
Ce 351
Cv(VI) 313, 336, 324, 331, 333, 338, 342, 350, 355
Mn 314, 324, 331, 333, 341
Mo 332, 333, 351
Ss 315
Pb(IV) 329—331, 333, 342, 343
S 312, 313, 354
Se 335, 339, 340
Оксазины, дигидро- 28
Оксазолины 364, 373, 374
1,3 Оксатионаны 363, 364
Оксетаны 198, 201
Оксимеркурирование 83 сл.
Оксиран 72, 408, 409
производные 69—63, 316 с., 410
Оксирены 281
Окситоцин 419
Окталин 73, 115
Октан
2 бром- 128
2,2 диметил 170
Октаналь, 6-метил- 310
Октен 4 342
Олефины получение
из кетонов 277, 278
— спиртов 158
при циклореверсии 214—218
через имиды 55 сл
— магнийпроизводные 158
— S-производные 93, 94
Оловоорганические соединения 132, 133
Оппенауера окисление 313
Орселиновая кислота 67

Палладийорганические соединения 240
Патерно Бюхи реакция 201
Пентадиен 1,3 116, 187, 188
4-метил- 188
Пентадиен 1,4 168
2,4-диметил- 102
Пентен 76
2 магнийбромид- 170
Пентаналь, 2 этил 47
Пентандион 2,4 10, 15, 18
Пентановая кислота см. Валериановая кислота

Пентанол 2 85
3-фенил- 371
Пентанол 3 85, 182
Пентанон-2
4,4-диметил 5 нитро- 34
3-метил- 13
Пентанон-3, 2,4 диметил- 159
Пентен-1 74, 84
2,4,4-триметил- 306
5-хлор- 83
Пентен-2 74, 84, 85, 372
2,4-диметил- 95
4,4-диметил- 85
2 метил- 84, 342
4-метил- 95, 96
Пентен-2-он-4 *101*, 166
Пентин-1 108, 110
Пептидный синтез 413—420
Перегруппировки см по Именам исследователей или по Предмету перегруппировки
Переключение связей 171—173
Перенос цепи 404
Пинаколоновая перегруппировка 291—293
Пинаколины 291
Пинаколоны 291
Пинаколы 135, 291
Пинаконы 135, 291
Пинен 372, 399
Пиперидин, 4-хлор- 231
Пиразолины 213, 214, 224
Пиран, дигидро- 257
Пиранильная защита, тетрагидро- 357
Пиридин
гексагидро- см. Пиперидин
2-метил- 152, 342
Пиридин-3 карбоновая кислота, эфиры 50
Пироны 34, 221
Пиррол 182
производные 120, 121, 182, 208
Платинаорганические соединения 174
Полиакрилонитрил 409
Полиамиды 411
Поливинилацетат 409
Поливинилхлорид 409
Полиизобутилен 409
Полиизопрен 409
Поликонденсация 402, 410 сл
Полимеризационные процессы 402 сл.
Поли(метилметакрилат) 409
Полинуклеотиды 420 сл.
Полипептиды 413 сл
Полипропилен 409
Полистирол 409, 419, 432
Политетрафторэтилен 409
Полиуретаны 410, 411, 431
Полихлоропрен 409
Полиэтилен 409
Полиэтиленоксид 409
Полиэфиры 409, 411
Присоединения реакции 38 сл, 72 сл, 185 сл.
Пролин 365, 399
гидрокси- 78
Пропан
2-бром- 225
2,2-диметокси- 359
1-хлор 3-циано- 15
Пропаналь 310
2-метил- 70
Пропановая кислота см. Пропионовая кислота
Пропанол 1
2 бром-1-фенил- 89
3 фенил- 234
Пропен 82, 409
2-ацетокси- 224
2 метил- 82, 87, 114, 266, 405, 409, 416
3,3,3 трифенил- 88
3-циклогексил- 168
Пропеноксид см Оксиран
Пропан, 1-фенил- 108
Пропионовая кислота 106
фенил-, эфиры 34
Пропионитрил, 2,3,3-трифенил- 34
Пропионовая кислота 310
2 метил- 41
эфир 50
Пропионовый альдегид см. Пропаналь
Простагландины 127, 165, 374, 388, 389

Радикальное замещение 251—255
Развитие цепи при полимеризации 403 сл, 410
Растворяющиеся металлы как восстановители 133 сл.
Реакции
внедрения 275—277
замещения 92—94, 228 сл, 241 сл, 251—255
окисления 308 сл.
переключения связей 171—173
полимеризации 402 сл.
присоединения 38 сл, 72 сл.
региоселективные 79
региоспецифичные 79
циклоприсоединения 185 сл.
элиминирования 207 сл
Региоселективные реакции 79
Региоспецифичные реакции 79
Ретроспективный анализ 376 сл
Реформатского реакция 164

Рибоза 420
дезокси- 420
Рибонуклеазы 419
РНК 420, 421
Робинсона анелирование 42
Родийорганические соединения 174
Ртутьорганические соединения 83—85, *150, 163, 240, 268, 271, 272*

Связывающие реагенты 417, 419, 426—428
Селектрид 136
Селенорганические соединения 92, 94
Семибензильная перегруппировка 283
Сереброорганические соединения 170
Серин 418
Сигматропные перегруппировки 201—207
Силильная защита
трет-бутилдиметил- 358
триметил- 358, 423
Симмонса — Смита реактив 275
Синдиотактические полимеры 410
Синтоны 368—410
Сиренин 386—388
Сквален 225
оксид 296
Сополимеризация 405, 412
Спиро[2.2]пентаны 62
Спирты, получение
из кетонов 124, 126, 127, 133, 135, 156, 167, 159
— олефинов 314, 315, 317, 321
— сложных эфиров 133
через алюминийпроизводные 119, 128, 129
— гидроборирование 96, 98, 100, 119, 126 128
— магнийпроизводные 156, 157, 159
— медьпроизводные 165, 166
— оксимеркурирование 82 сл.
Стереохимия
восстановления 109, 110, 123, 126
галогенирования 86 сл
гидрирования 72 сл, 107
гидроборирования 95, 96
гидрогалогенирования 80, 81
металлирования 153, 161
миграций к азоту 285—288
нуклеозидного синтеза 423
озонолиза 325, 326
окисления 317, 325, 326, 329
оксимеркурирования 83, 84
полимеризации 408
реакции Виттига 55 сл.
— Дильса — Альдера 187
синтезов 370 сл.
электрофильного присоединения 91
Стерический контроль подхода 123
Стильбен 86, 192, 317, 326
Стирол
галогенирование 87 —89, 106, 266
гидратация 106
гидроборирование 96
гидрогалогенирование 79, 80
окисление 318
полимеризация 404, 407, 431, 432
реакции с карбенами 266
— присоединения 193
Стратегия синтезов 375 сл.
Стрептоза 399
Ступенчатая полимеризация 402, 410 сл
Сукцинимид, N гидрокси- 417, 419
Сульфолен 209
Суспензионная полимеризация 404
Сходящиеся синтезы 376

Тактичность полимеров 408, 410
Таллийорганические соединения 241
Твердофазный синтез 418—420, 432
Тексильная группа 101
Термодинамический контроль 12—14
1,2,4,5-Тетразол, 3,6-дифенил- 224
Тетралин 234
Тетралон, 7-этил- 27, 237
Тетрауксусная кислота 67
Тиадиазол, бензо-, 1,1-диоксид 249
Тииран
2,3-диметил-, 1,1-диоксид 209
2,3 дифенил-, 1,1-диоксид 210
Тимидин 425
Тимидин-5′-фосфат 433
Тимин 420, 421, 423
Тиофен 152
2-литий- 152
Титанорганические соединения 175, 408
Тиффено-Демьянова реакция 292
Толилдиазометан 304
Толуол
алкилирование 233
карбонилирование 239
металлирование 152
нитрование 229
реакция Дильса — Альдера 191
Толуол (производные)
2-бром- 251
2-бром 4 нитро- 231
α,α-дибром- 271
2,4-динитро- 133
2 иод- 251
натрий 153
4 нитро- 231, 342
2 хлор- 344
2 циано- 251
N-*п*-Толуолсульфинилсульфоксимины 61

Триазол, 1-аминобензо- 248
Триизопропилбензолсульфонилхлорид 426
Триоксоланы 325, 326, 354
Триптицен 249
Тритильная защита 358, 428
n-метокси- 358, 428
Трифенилметиллитий 12
n-Трифенилметилфениламино-защита 428
n-(Трифенилметил)фенилфосфорамидаты 426
Трифенилфосфония метилид 56
производные 56
Тропинон 49

Углеводороды, получение
из галогенпроизводных 129—131, 138, 154
— карбонильных соединений 136, 137, 146
— карбоновых кислот 330, 331
через магнийпроизводные 170
Уксусная кислота
α-бром-, эфир 102, 103
диазо-, эфир 103
дибром-, эфир 103
нитрил- 10
трихлор- 271
трихлор-, эфир 103
α-фенил- 283
α-фенил-, нитрил 25, 229
α-фенил-, эфир 15, 36, 261
α-фенил-α-циано-, эфир 29
α-хлор-, нитрил 103, 122
α-циано- 47
α-циано-, эфир 16, 47
этиловый эфир 25, 40, 41, 45, 51
Ульмана реакция 171
Ундекандион-2,5 117
Ундецин-5-он 117
Урацил 420, 423
Уридин 425

Фаворского реакция 282—285
Фенантрен 231, 251, 254, 255
9-хлор- 231
2-циано- 251
Фенилендртуть 151
Фенилмагнийбромид 149, 150
Фенилтиоэтильная защита 428, 432
Фенол 241
4-бром-2,6-ди-*трет*-бутил- 261
2-бром-4-метил- 244
2,6-ди-*трет*-бутил- 261
4-нитро- 416, 419
трихлорфенил- 416
4-хлор- 82
Фенолы, получение, через соли диазония 242, 243
Фенолят-анион 23
Ферроцен 175, 176
Флуорен 10
9-фенил- 152
Флуоренон 314
Формальдегид 48, 66
Фрагментации реакции 290
Фриделя-Крафтса алкилирование и ацилирование 232 сл.
Фталевая кислота, диэфир 67
Фталевый диальдегид 40
Фталоильная защита 362
Фумагилол 382—384
Фумаровая кислота 86
диэфир 193
Фуран 190, 196, 249, 255
2-формил- 40, 66
Фурфурол 40, 66

Хинолин
N-метилоктагидро- 134
N-метилтетрагидро- 134
Хлорамин Т 364
Хлоропрен 409
Холестерин 66
Хунсдиккера реакция 330

Цепная полимеризация 402 сл.
Цианоэтилфосфат 426
Цианоэтильная защита 426, 429
Циануксусная кислота см. Уксусная кислота, α-циано-
Циглера-Натта катализаторы 408
Циклоазосоединения 210—213, 223, 224
Циклобутадиен 174, 179
Циклобутан 330
производные 195—200, 206, 207, 212
Циклобутандикарбоновая кислота, эфиры 15, 16
Циклобутанкарбоновая кислота 16, 330
Циклобутен 304
2,3,3-трифтор-1-хлор- 324
Циклогексадиен-1,3 190, 340
Циклогексадиен-1,4, 1,2-диметил- 318
Циклогексан
ацетокси- 80
1-ацетокси-1,2-диметил- 217
бром- 80, 132
1-*трет*-бутил-4-метилен- 317
иод- 168
метилен- 114, 196
1-метил-2-метилен- 73
Циклогександиол-1,2 318, 329
Циклогександион-1,3
5,5-диметил- 223
2-метил- 41

Циклогексанол 310
1-ацетил- 366
4-*трет*-бутил- 116, 131, 350
2-*трет*-бутил-5-метил- 310
4-*трет*-бутил-1-метил- 116
3,3,5-триметил- 350
1-этинил- 106
Циклогексанон 310, 366
алкилирование 27
конденсации 40—42, 47, 48, 52, 56, 58, 60, 63, 67
окисление 332, 334, 335
реакции с нитрилами 293
— с нитрометаном 293
Циклогексанон (производные)
2-аллил- 227
3-ацетил-6-метил- 365
3-*трет*-бутил- 101
4-*трет*-бутил- 18, 22, 61, 68, 101, 125, 131, 136, 162
2-*трет*-бутил-5-метил- 310
3-*трет*-бутил-6-метил- 35
4-*трет*-бутил-2-метил- 18
5-*трет*-бутил-2-метил- 35
2,2-диметил- 114
2,6-диметил- 93
2-метил- 14, 17, 26, 66, 93, 125
2-метилен- 101
2-метил-4-метокси- 41
4-метокси- 27
3,3,5-триметил- 125
2-фенил- 53
2-хлор- 283
циклопентилметил- 101
Циклогексен 193, 223
восстановление 78
гидрогалогенирование 80
нитрозирование 92
окисление 318, 324, 325, 338
оксимеркурирование 84, 85
реакции с галогеналканами 274
— со спиртами 82
Циклогексен (*производные*)
4-*трет*-бутил- 83, 115, 116
4-*трет*-бутил-1-метил- 116
4-*трет*-бутил-1-фенил- 81
4-винил- 85
1,2-диметил- 73, 80, 81
1,4-диметил-342
2,3-диметил- 73
4,5-диметил- 345
1-метил- 97, 277, 372
3-метил- 273, 277, 338
4-метил- 348
1-фенил- 98
Циклогексенол 274, 318
Циклогексен-2-он 36, 60, 101, 138, 200
2,6-диметил- 94
Циклогексен-2-он
2-метил- 17
3-метил- 36, 166
6-метил- 365
3-метокси- 128
2,4,4-триметил- 134
3-циано- 200
Циклогептадиен-1,3 206
Циклогептанон 52, 93
2-бутил- 28
2-метил- 40
Циклогептатриен 275, 276
Циклогептатриенилиден 266, 267, 276
Циклогептен 92
Циклогептен-4-он-1, 4-метил- 222
Циклодекадиен-1,5 79
Циклодеканон 93
Циклододекатриен-1,3,5 78
Циклододецен 78
Циклооктадиен-1,4 207
Циклооктадиен-1,5 96, 199
Циклооктанол 310
Циклооктанон 310
2-бром- 164
Циклооктатетраен-1,3,5,7, 1,4-дибром- 166
Циклооктен 69, 196, 273
Циклооктен-3-ол 302
Циклооктенон 69
Циклопентадиен 10, 223, 319
гексахлор- 187
Циклопентадиенон, тетрафенил- 222
Циклопентан
1,2-дивинил- 206, 207
1-метил-1-хлор- 80
Циклопентандион-1,3, (2-метил- 399
Циклопентанон 164
2-метил- 13, 17, 29
Циклопентанон-2-карбоновая кислота, эфир 16
Циклопентен 193
1,2-диметил- 81
1-метил- 80, 81
Циклопентен-3-илдиазометан 304
Циклопентенон, производные 200
Циклоприсоединение 185 сл.
Циклопропан (производные) 266, 272 сл.
ацетил- 40
винил- 118
1,1-дибром-2,2,3-триметил- 132
1,2-дивинил- 206
1,2-диметил- 213
1,2-дифенил-3-циано- 182
циано- 15
Циклопропанкарбоновая кислота, 2-фенил-, хлорангидрид 260
Циклопропанон 195
Циклопропенилиден 266
дифенил- 267

Циклореверсия 207 сл.
n-Цимол 236
Цинкорганические соединения 164
α-Циперон 399
Цистеин 419
Цитидин 425
Цитозин 420, 423

Шимана реакция 243
Шмидта реакция 285, 288, 289

Щавелевая кислота, диэфир 50, 52, 53

Эквиваленты групп 365—370
Электрофильное
  замещение 92—94, 228 сл.
  металлирование 240, 241
Элиминирования реакции 207 сл.
Эмульсионная полимеризация 404
Эпоксидные смолы 410
Эпоксиды см. Оксираны
Этан
  дибром-150
  литий- 161
  магнийбромид- 149, 161
  меркапто- 363
  нитро- 10, 66
Этанол
  1,1-дифенил- 321
Этанол
  1,2-дифенил- 321
  1-фенил- 96
  2-фенил- 96
Этанон-1, 1-циклогексил- 370
Этилен 84, 407, 409
  натрий- 154
  нитро- 190
  тетрафтор- 409
  тетрациано- 188—190, 197, 227, 318, 354
  хлор- 154
Этиленгликоль 363
Этилмагнийбромид 149, 161
Эфирные защиты 365, 415
Эфиры простые, получение
  алкилированием 22, 23
  из кетонов 22, 23
  через магнийпроизводные 160, 161
  — оксимеркурирование 82 сл.
Эфиры сложные, получение
  алкилированием 15, 16, 19, 24
  конденсацией 49 сл.
  через борпроизводные 102—104
  — медьпроизводные 160, 161

Ювабион 377—382

Янтарная кислота, диэфир 50
Янтарный ангидрид 225

Ф. КЕРИ,
Р. САНДБЕРГ

УГЛУБЛЕННЫЙ КУРС ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Книга 2.
Реакции и синтезы

Редакторы
М. Н. ПАСТУШЕНКО,
О. И. СЛУЦКИЙ
Художник
Н. В. НОСОВ
Технический редактор
В. В. ЛЕБЕДЕВА
Корректор
Г. М. ГОЛЬБИНДЕР

ИБ № 975

Сдано в наб. 18.11.80. Подп. в печ. 15.04.81. Формат бумаги 70×108¹/₁₆. Бумага тип. № 2. Гарн. литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 39,9. Усл. кр.-отт. 39,9. Уч.-над. л. 42,84. Тираж 16 000 экз. Заказ 910. Цена 3 р. 50 к. Изд. № 1941 а

Ордена «Знак Почета» издательство «Химия»
107076, Москва, Стромынка, 13

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, г Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.